

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 septembre 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/068399 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 295/08, 403/04,
401/04, A61K 31/445, 31/495, C07D 295/14, 295/12,
213/74, 213/79, 213/84, 237/20, 239/42, 241/20, 285/10,
333/42 // (C07D 403/04, 241:00, 237:00)

(FR). **FISCHMEISTER, Rodolphe** [FR/FR]; 60, route de Versailles, F-91400 Orsay (FR). **LANGLOIS, Michel** [FR/FR]; 70, rue du Lycée, F-92330 Sceaux (FR). **MAILLET, Magali** [FR/FR]; 5, Rue Watteau, F-92400 Courbevoie (FR). **LAUNAY, Michèle** [FR/FR]; 11, rue Diderot, F-92500 Rueil Malmaison (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00668

(74) Mandataires : **BECKER, Philippe** etc.; Becker et Associés, 35 rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
22 février 2002 (22.02.2002)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(26) Langue de publication : français

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

(30) Données relatives à la priorité :
01/02431 23 février 2001 (23.02.2001) FR

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) : **CEREP** [FR/FR]; 128, rue Danton, F-92506 Rueil Malmaison (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR). **INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)** [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13 (FR).

— avec rapport de recherche internationale

(72) Inventeurs; et

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications. sera republiée si des modifications sont reçues

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **NICOLAÏ, Eric** [FR/FR]; 16, rue Alexis Bouvier, F-92500 Rueil Malmaison (FR). **CURTET, Sophie** [FR/FR]; 37, rue Censier, F-75005 Paris (FR). **SICSCIC, James** [FR/FR]; 25, rue Madeleine, F-92160 Antony (FR). **LEZOUALC'H, Frank** [FR/FR]; 8, allée des Acacias, F-92310 Sevres

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ARYL CARBAMATE DERIVATIVES, PREPARATION AND USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'ARYLCARBAMATES. PREPARATION ET UTILISATIONS

WO 02/068399 A1

(57) **Abstract:** The invention relates to novel compounds, the preparation and use, particularly therapeutic, thereof. More specifically, the invention relates to compounds derived from aryl carbamates, the preparation and use thereof, particularly in the field of human and animal health. According to the invention, the compounds are preferably 5-HT4 serotonergic receptor ligands and can therefore be used in the therapeutic or prophylactic treatment of any disorder involving a 5-HT4 receptor. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds, the preparation and use thereof and treatment methods using said compounds.

(57) **Abrégé :** La présente invention concerne de nouveaux composés, leur préparation et leurs utilisations, notamment thérapeutiques. Elle concerne plus particulièrement des composés dérivés d'arylcarbamates, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine de la santé humaine ou animale. Les composés selon l'invention sont préférentiellement des ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT4, et sont donc utilisables dans le traitement thérapeutique ou prophylactique de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT4. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, leur préparation et leurs utilisations, ainsi que des méthodes de traitement utilisant lesdits composés.

Best Available Copy



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES D'ARYLCARBAMATES, PREPARATION ET UTILISATIONS

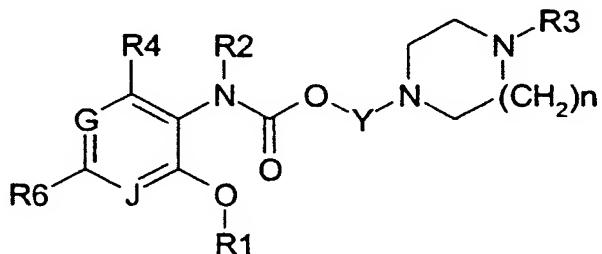
La présente invention concerne de nouveaux composés, leur préparation et leurs utilisations, notamment thérapeutiques. Elle concerne plus particulièrement des composés dérivés d'arylcarbamates, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine de la santé humaine ou animale. Les composés selon l'invention sont préférentiellement des ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT4, et sont donc utilisables dans le traitement thérapeutique ou prophylactique de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT4. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, leur préparation et leurs utilisations, ainsi que des méthodes de traitement utilisant lesdits composés.

Un grand nombre de processus dépendant de la sérotonine ont été identifiés à ce jour, et de nombreuses molécules agissant au niveau des récepteurs de la sérotonine sont utilisées en thérapeutique humaine. Plus d'une douzaine de récepteurs de la sérotonine ont été identifiés et l'un des plus récents est le récepteur 5-HT4 (J.Bockaert et al., Trends Pharmacol. Sci., 13, 141, 1992). La présente invention se rapporte à des dérivés d'arylcarbamates de formule générale (I) et leurs sels pharmacologiquement acceptables. Il s'agit préférentiellement de composés capables d'interférer avec les processus dépendant de la sérotonine, encore plus préférentiellement de ligands des récepteurs 5-HT4, notamment de sérotype humain. L'invention fournit ainsi des méthodes de traitement ou de prophylaxie de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT4. Les composés et compositions selon l'invention peuvent s'avérer utiles pour le traitement prophylactique ou thérapeutique de diverses pathologies telles que :

- divers troubles gastro-intestinaux tels que le reflux gastro-oesophagien pathologique (GERD), le syndrome du côlon irritable, la dyspepsie fonctionnelle, la gastroparésie, les désordres liés à la motilité gastrointestinale, la nausée et la constipation
- des troubles du système nerveux central tels que l'anxiété, la douleur, la schizophrénie, la dépression, les troubles de la mémoire et la démence

- des affections cardiaques telles que la fibrillation auriculaire, l'arythmie et la tachycardie
- des affections génito-urinaires tels que la rétention urinaire , l'incontinence.

5 Un premier objet de l'invention réside dans des composés de formule générale (I) :



Formule (I)

dans laquelle :

- R₁ représente un groupement alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur,
- R₂ représente l'atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
- R₃ représente un groupement aryle ou un hétérocycle, choisi parmi phényl, naphtyl, thiényl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pirazinyl, ce groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogène, alkoxy, cyano, hydroxy, nitro, alkyl, halogénoalkyl, alkylthio, -NHR₈, -NHCOR₈, -NHSO₂R₈, -NHCONR₈R₉,
- Y représente une liaison ou une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- J représente un groupement C-R₇ ou l'atome d'azote,
- G représente un groupement C-R₅ ou l'atome d'azote,
- R₄, R₅, R₆ et R₇ pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyle, alkylsulfoxide, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyle, alkylamino ou dialkylamino,
- R₈ et R₉ représentent l'atome d'hydrogène, un groupement aryle ou un groupement alkyle inférieur,
- ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR₁ et R₇ et/ou les groupements R₆ et R₇ et/ou les groupements R₆ et R₅ et/ou les groupements R₅ et

R₄ peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non,

- n est 1 ou 2,

5 lesdits groupes alkyle, alkylène, aryle, arylalkyle, hétérocycle et carboxyalkyle, ainsi que le cycle, pouvant être substitués ou non,

à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle :

- Y représente un radical 1-(méthoxyméthyl)éthyl ou 2-hydroxypropyl, R₃ représente un 10 groupe phényl ou 2-methoxyphényl, lorsque R₁ représente un groupement alkyle inférieur, R₂, R₄ et R₆ représentent un atome d'hydrogène, G et J représentent un groupement CH et n est égal à 1,

ainsi que leurs sels.

15 Selon la présente invention, le terme "alkyle inférieur" désigne plus particulièrement un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle. Les groupes en C₁-C₄ sont préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont 20 particulièrement préférés.

Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tricycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone. On peut notamment citer le radical phényl ou naphtyl.

25 Les groupes "alkylène" au sens de l'invention sont des groupes divalents correspondant aux groupes alkyle tels que définis ci-dessus par enlèvement d'un atome d'hydrogène.

Les groupes « alkoxy » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au noyau 30 par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther).

Les groupes « alkylthio » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -S- (thioéther).

35 Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « halogénoalkyle », on entend un radical alkyle tel que défini ci-dessus dans lequel un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par un ou plusieurs atome d'halogène. On peut notamment citer le radical trifluorométhyle.

5

Par « hétéroatome », on entend un atome choisi parmi O, N et S.

Les groupes arylalkyle sont des groupes comprenant un reste aryle tel que défini ci-dessus lié au noyau au moyen d'une chaîne alkylène.

10

Lorsque les groupements OR₁ et R₇ et/ou les groupements R₆ et R₇ et/ou les groupements R₆ et R₅ et/ou les groupements R₅ et R₄ forment ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non, il s'agit de préférence d'un cycle comprenant de 3 à 8 atomes, aromatique ou non, comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, de préférence 0 à 3. Des exemples préférés de tels cycles sont notamment le benzofurane, dihydrobenzofurane, benzodioxane, benzopyrane, dihydrobenzopyrane, benzodioxole.

Par ailleurs, comme indiqué ci-avant, ces différents groupes peuvent porter ou non un ou plusieurs substituants, choisis par exemple parmi halogène, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyle, mono- ou di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyle, aminocarbonyle, mono- ou di-(C₆-C₁₂)-aryl- ou hétéro-(C₂-C₁₂)-arylaminocarbonyle, mono- ou di-(C₆-C₁₂)-aryl- ou hétéro-(C₂-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyle, hydroxy, alkoxy, (C₁-C₆)-alkyle, amino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi (C₁-C₆)-alkyle, (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₂-C₁₂)-aryle, hétéro-(C₂-C₁₂)-aryle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle, hétéro-(C₂-C₁₂)-aryl-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₇)-alcanoyle, cyclo-(C₃-C₈)-alcanoyle, (C₆-C₁₂)-aroyle, ou (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₇)-alcanoyle.

Les composés de la présente invention présentent une excellente sélectivité pour le récepteur 5-HT₄ par rapport aux autres sous types de récepteurs 5-HT et en particulier par rapport au récepteur 5-HT3. Par exemple, le composé 2-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]éthyl-N-(2-méthoxyphényl) carbamate (63) présente un Ki de 5 nM sur le récepteur 5-HT₄ et aucune activité jusqu'à la concentration de 1 µM sur les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ et 5-HT₇.

En outre, de manière avantageuse, les composés de la présente invention ne présentent pas d'effets secondaires, comme des complications graves cardiovasculaires, contrairement à d'autres ligands connus 5-HT4 ou 5-HT3, comme le Cisapride.

5 Des composés préférés au sens de l'invention sont des composés de formule (I) ci-dessus dans laquelle :

- R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle, et/ou
- R₃ représente un groupe aryle ou hétérocycle à 6 atomes, éventuellement substitué, contenant de préférence un ou deux atomes d'azote, ou un groupement phényle éventuellement substitué, et/ou
- n = 1 et/ou
- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R₂ est un atome d'hydrogène, et/ou
- R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou
- R₆ est un atome d'hydrogène, et/ou
- G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH.

Une sous famille préférée au sens de l'invention est représentée par les composés de 20 formule (I) dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle. Comme illustré dans les exemples, de tels dérivés au sens de l'invention présentent des propriétés avantageuses comme ligands des récepteurs 5-HT4.

Une famille particulièrement préférée est celle dans laquelle R₁ représente un groupement 25 méthyle ou éthyle.

Une autre catégorie particulière de composés selon l'invention est représentée par les 30 composés de formule générale I dans laquelle R₃ représente un hétérocycle à 6 atomes, éventuellement substitué, contenant un ou deux atomes d'azote ou un groupement phényle éventuellement substitué.

Selon une variante particulièrement préférée, l'invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle et R₃ représente un groupement phényle éventuellement substitué.

Selon une autre variante particulièrement préférée, l'invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle et R₃ un hétérocycle à 6 atomes, éventuellement substitué, contenant un ou deux atomes d'azote.

5

Une famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus, et les sous-familles indiquées ci-dessus, dans lesquels R₂ est un atome d'hydrogène, et/ou R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou R₆ est un atome d'hydrogène, encore plus préférentiellement dans lesquels deux au moins des groupes R₂, R₄ et R₆ sont un atome d'hydrogène, encore plus préférentiellement dans lesquels les trois groupes R₂, R₄ et R₆ représentent chacun un atome d'hydrogène.

10

Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus, et les sous-familles indiquées ci-dessus, dans lesquels G est le groupe CH et/ou J est le groupe CH, plus préférentiellement dans lesquels G et J représentent chacun le groupe CH.

15

Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus, et les sous-familles indiquées ci-dessus, dans lesquels n égal 1.

20

Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus, et les sous-familles indiquées ci-dessus, dans lesquels Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence non ramifiée.

Comme indiqué, les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique.

25

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases

pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine et la *tert*-butylamine.

Des exemples spécifiques de composés préférés au sens de l'invention sont notamment les

5 composés :

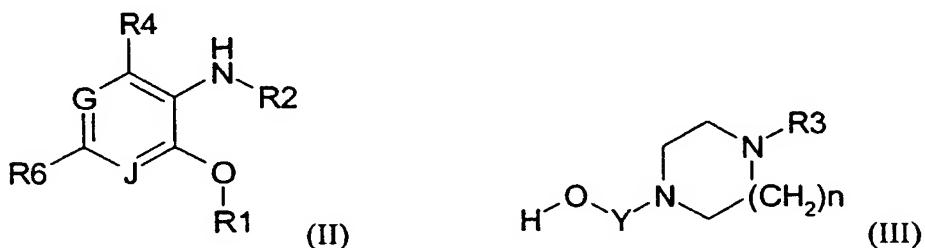
- 2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 15
2-[4-(3-méthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 21
2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 24
2-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 25
10 3-[4-(4-fluorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 38
3-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 40
3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 41
3-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 42
3-[4-(4-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 43
15 3-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 44
3-[4-(6-méthyl-3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 48
2-(4-phénylpipérazino)éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 49
2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 51
2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 62
20 2-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 64
2-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 65
3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 83

25 tels que décrits dans les exemples, ainsi que leurs sels, notamment les composés 15, 24, 25, 38, 40, 41, 49.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon les techniques connues de l'homme du métier. La présente invention décrit à cet égard différentes voies de synthèse, qui sont illustrées sur les figures 1-5 et dans les exemples, et peuvent être mises en œuvre 30 par l'homme du métier, comme indiqué dans les exemples. Les composés de départ peuvent être obtenus dans le commerce ou synthétisés selon des procédés habituels. Il est entendu que la présente demande n'est pas limitée à une voie de synthèse particulière, et s'étend à d'autres procédés permettant la production des composés indiqués. A titre d'exemple, les composés de formule (I) peuvent être synthétisés soit en phase liquide selon

les schémas 1-4 (Figures 1-4), soit en synthèse parallèle sur support solide selon le schéma 5 (Figure 5).

Selon un objet particulier, l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) :



- 10 dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, de préférence le système (Boc)₂O/DMAP, et on récupère le produit obtenu. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 1).

15 Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, dans un système CXCl₂/pyridine, et on récupère le produit obtenu. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par

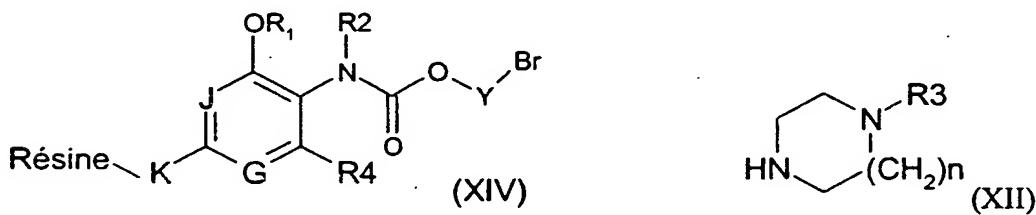
20 exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 2).

Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (XVI) et un produit de formule (XVII), dans lesquelles les groupes R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, et on récupère le produit obtenu. La réaction est avantageusement réalisée en présence de Et₂O (Voir figure 3).

Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (XVIII) dans lesquelles les groupes R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, Y,

J, G et n ont la même signification que ci-dessus, et on récupère le produit obtenu. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple CH₃CN ou dioxane (Voir figure 4).

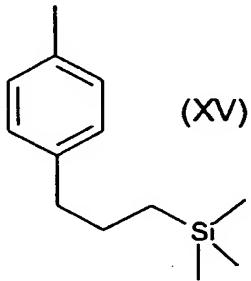
- 5 Selon une autre variante, l'invention concerne un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (XIV) avec un produit de formule (XII) :



10

dans lesquelles les groupes R₁, R₂, R₃, R₄, Y, J, G et n ont la même signification que donnée ci-dessus et K est un groupe espaceur, en présence de DIEA, et en ce que l'on libère le produit obtenu par clavage chimique.

- 15 De manière plus spécifique, le groupe espaceur K répond à la formule (XV) ci-dessous :



le produit ayant alors la structure du composé de formule (XI).

- Par ailleurs, le procédé comprend avantageusement la préparation du composé de formule (XIV) (ou de formule (XI)) selon le schéma réactionnel présenté sur la figure 5.

Un autre objet de la présente invention concerne toute composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini ci-dessus. Il s'agit avantageusement d'une composition pharmaceutique pour le traitement ou la prophylaxie des maladies dans lesquelles un récepteur 5-HT₄ est impliqué, par exemple le récepteur 5-HT_{4e}. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont utilisables notamment pour le

traitement ou la prophylaxie de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques ou d'affections génito-urinaires.

L'invention concerne également l'utilisation d'un composé tel que défini ci-avant pour la 5 préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la mise en œuvre d'une méthode de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou animal.

L'invention concerne également une méthode de traitement d'une pathologie dans laquelle 10 un récepteur 5-HT4 est impliqué, comprenant l'administration à un sujet, notamment humain, d'une dose efficace d'un composé ou d'une composition pharmaceutique tels que définis ci-avant.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent avantageusement un ou 15 plusieurs excipients ou véhicules, acceptables sur le plan pharmaceutique. On peut citer par exemple des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des 20 formulations (liquides et/ou injectables et/ou solides) sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc. Les compositions peuvent être formulées sous forme de suspension injectable, de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on 25 utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être injectés par voie systémique ou 30 orale, de préférence systémique, comme par exemple par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du

patient, de la pathologie, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0,1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, les compositions 5 selon l'invention peuvent comprendre, en outre, d'autres agents ou principes actifs.

D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

10 Légende des Figures

Figure 1 : Schéma de Synthèse 1 de composés selon l'invention. Y, G, J et les groupes R1-R9 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 2 : Schéma de Synthèse 2 de composés selon l'invention. Y, G, J et les groupes R1-R9 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 3 : Schéma de Synthèse 3 de composés selon l'invention. Y, G, J et les groupes R1-R9 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 4 : Schéma de Synthèse 4 de composés selon l'invention. Y, G, J et les groupes R1-R9 ont les mêmes définitions que précédemment.

20 Figure 5 : Schéma de Synthèse 5 de composés selon l'invention. Y, G, J et les groupes R1-R9 ont les mêmes définitions que précédemment.

Matériel et méthodes :

25 Les composés de l'invention ont été obtenus en utilisant des méthodes de synthèse organique et de synthèse parallèle classiques.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur un spectromètre AC-200-Brücker. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm avec le tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les symboles, m, s, sl, d, t, q, quint., dd, td, etc signifient respectivement 30 multiplet, singulet, singulet large, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, doublet dédoublé, triplet dédoublé. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 841 (pastilles de KBr) ou sur un appareil Brucker vector 22 à transformée de Fourier.

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler.

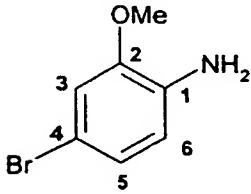
Les spectres de HPLC ont été réalisés sur un appareil Shimadzu SCL10A et une colonne Uptisphère UP50DB-5m C18 (4.6 x50 mm) avec un débit de 4 ml/mn et à la longueur d'onde de 220 nm.

Les analyses de HPLC/MS ont été réalisées sur un spectromètre Plateform LC Micromass (colonne TSK gel super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, débit 2.75 ml/min, gradient : 100% de A à 100% de B en 3 min , plateau de 100% de B 1 min, solvant A = eau/0.05% acide trifluoroacétique et solvant B= acetonitrile / eau / acide trifluoroacétique 80/20/0.05).

Sauf mention contraire les produits utilisés pour la préparation des composés de formule (I) sont commerciaux et ont été utilisés sans purification préliminaire. Les protocoles expérimentaux ci dessous sont nullement limitatifs et sont donnés à titre d'illustration. Sauf mention contraire, les pourcentages donnés sont exprimés en poids.

Exemple 1 : 4-bromo-2-méthoxyaniline 2

On dilue à température ambiante 3,4 ml (30 mmol, 1,25 éq) de 2-méthoxyaniline dans 10 ml d'acide acétique. On ajoute alors goutte à goutte sur environ 1h00 1,2 ml (24 mmol, 0,8 éq) de brome dissous dans 10 ml d'acide acétique. On peut observer la formation d'un précipité violet. Dès que l'addition du brome est terminée on filtre le bromhydrate sur Büchner, rince avec de l'acide acétique. Le solide est alors repris dans un mélange H₂O/CH₂Cl₂. On additionne un léger excès de KOH en pastilles, extrait la phase aqueuse par du CH₂Cl₂ et sèche enfin la phase organique sur MgSO₄. Après concentration sous pression réduite on obtient une huile brune que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂). Le produit attendu (3,46 g) est une huile incolore (rdt 57%).



C₇H₈BrNO
M = 202,06 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 6,89 (dd, J_o = 8,7 Hz, J_m = 2,03 Hz, 1H, CH₍₅₎); 6,87 (sl, 1H, CH₍₃₎); 6,57 (dd, J_o = 8,7 Hz, J_p = 1,96 Hz, 1H, CH₍₆₎); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,76 (sl, 2H, NH₂).

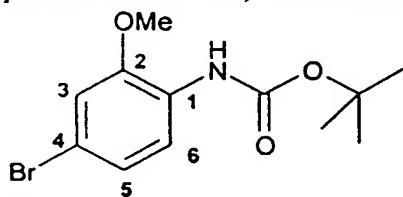
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 147,9 (C₂); 135,6 (C₁); 123,7 (C₅); 115,8 (C₆); 113,7 (C₃); 109,4 (C₄); 55,7 (OCH₃).

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
% C	41,61	41,48
% H	3,99	3,90
% N	6,93	6,85

Exemple 2 : *tert*-butyl N-(4-bromo-2-méthoxyphényl)carbamate 4

Dans un monocol de 250 ml placé sous atmosphère inerte on dissout 6,4 g (31,7 mmol) de 4-bromo-2-méthoxyaniline 2 et 7,6 g (34,9 mmol, 1,1 éq) de (Boc)₂O dans 80 ml de THF anhydre. On chauffe alors au reflux du THF durant 15h00. Le milieu est ensuite refroidi, le solvant évaporé. Le résidu est repris par du CH₂Cl₂, lavé par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (3x). La phase organique est séchée sur MgSO₄. L'huile brune obtenue après concentration sous vide est purifiée par chromatographie sur colonne (éluant éther de pétrole/AcOEt 9:1). On obtient 9,6 g de 4 sous forme d'une huile incolore (rdt 100%).

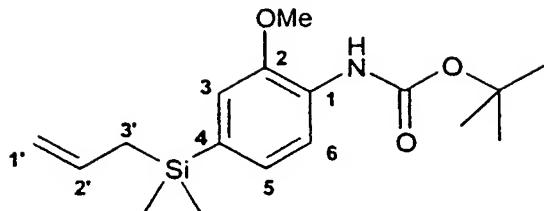


C₁₂H₁₆BrNO₃
M = 302,19 g/mol

- 10 **RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm)** : 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H, CH₍₆₎); 7,07 - 6,94 (m, 3H, NH, CH₍₃₎, CH₍₅₎); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 1,52 (s, 9H, CH₃).
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 152,5 (CO₂); 148,1 (C₂); 127,4 (C₁); 123,8 (C₅); 119,1 (C₆); 114,3 (C₄); 113,4 (C₃); 80,5 (C(CH₃)₃); 55,9 (OCH₃); 28,3 (3C, CH₃).

15 Exemple 3 : *tert*-butyl N-[4-{allyl(diméthyl)silyl}-2-méthoxyphényl]carbamate 6

A 2,4 g (20,6 mmol, 1,2 éq) d'hydrure de potassium 35% mis en suspension dans 70 ml de THF anhydre sous atmosphère d'argon sont ajoutés, à température ambiante et goutte à goutte, 5,2 g (17,2 mmol) de *tert*-butyl N-(4-bromo-2-méthoxyphényl)carbamate 4 dilués dans 60 ml de THF anhydre. On laisse agiter 10 mn avant de refroidir ce mélange à -78°C.
20 Une fois la température atteinte on additionne par l'intermédiaire d'une canule 23,5 ml (35,3 mmol, 2,05 éq) de *tert*-butyllithium 1,5 M dans l'hexane dilués dans 50 ml de THF anhydre et préalablement refroidis à -78°C. On laisse la réaction évoluer pendant 20 mn à -78°C avant d'ajouter 6,2 ml (41,3 mmol, 2,4 éq) d'allyl(chloro)diméthylsilane en une fois. On laisse alors la température évoluer jusqu'à -10°C puis hydrolyse le milieu avec un peu d'eau. On ajoute ensuite 90 ml d'AcOEt puis lave la phase organique avec H₂O (3x 90 ml), une solution 1M de NaHSO₄ (2x 90 ml), puis une solution aqueuse saturée en NaCl (1x 90 ml), et enfin sèche sur MgSO₄. Après concentration sous vide on obtient une huile orangée qui est purifiée par chromatographie sur colonne (éluant éther de pétrole/AcOEt 9:1) pour conduire à 4,28 g d'une huile incolore (rdt 77%).



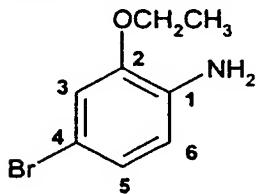
$C_{17}H_{27}NO_3Si$
 $M = 321,47 \text{ g/mol}$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 8,05 (d, $J = 8$ Hz, 1H, $CH_{(6)}$); 7,12 (sl, 1H, NH); 7,08 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H, $CH_{(5)}$); 6,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, $CH_{(3)}$); 5,78 (ddt, $J = 16,9$ Hz, $J = 10,1$ Hz, $J = 8,1$ Hz, 1H, $CH_{(2')}$); 4,86 (m, 2H, $CH_{(1')}$); 3,88 (s, 3H, OCH_3); 1,74 (dt, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 2H, CH_2Si); 1,52 (s, 9H, CH_3); 0,26 (s, 6H, $(CH_3)_2Si$).

5 **RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) :** 152,6 (CO_2); 146,9 (C_2); 134,7 (C_2); 131,7 (C_4); 128,9 (C_1); 126,7 (C_5); 117,4 (C_6); 114,3 (C_3); 113,2 (C_1'); 80,3 ($C(CH_3)_3$); 55,5 (OCH_3); 28,8 (3C, CH_3); 23,8 (C_3'); -3,4 (2C, CH_3Si).

Exemple 4 : 4-bromo-2-éthoxyaniline 3

10 On ajoute goutte à goutte, sur environ 1h00, 3 ml (58,4 mmol) de brome dissous dans 20 ml d'acide acétique à 7,8 ml (60 mmol, 1,03 éq) de 2-éthoxyaniline diluée dans 20 ml d'acide acétique. Une fois l'addition du brome terminée, on filtre le précipité formé sur Büchner et le rince avec un peu d'acide acétique. Le bromhydrate est repris dans H_2O , on ajoute 5 g (90 mmol, 1,5 éq) de KOH en pastilles et extrait avec du CH_2Cl_2 . On sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore le solvant. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur colonne (éluant $CH_2Cl_2/pentane$ 9:1) pour donner 7,52 g du produit attendu sous forme d'une huile brune (rdt 58%).



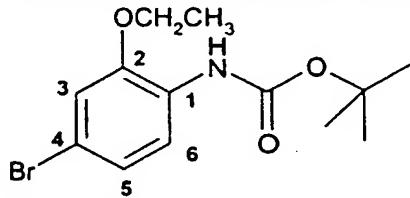
$C_8H_{10}BrNO$
 $M = 216,09 \text{ g/mol}$

20 **RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) :** 6,89 (dd, $J_o = 8,6$ Hz, $J_m = 2$ Hz, 1H, $CH_{(5)}$); 6,87 (sl, 1H, $CH_{(3)}$); 6,57 (dd, $J_o = 8,6$ Hz, $J_p = 2$ Hz, 1H, $CH_{(6)}$); 4,02 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O); 3,56 (sl, 2H, NH₂); 1,43 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3).

Exemple 5 : tert-butyl N-(4-bromo-2-éthoxyphényl)carbamate 5

La réaction entre 7,2 g (33,3 mmol) de 4-bromo-2-éthoxyaniline 3 et 8 g (36,6 mmol, 1 éq) de $(Boc)_2O$ dans 90 ml de THF anhydre dans les conditions décrites pour la synthèse de 4 conduit, après purification par chromatographie sur colonne (éluant éther de pétrole/AcOEt

9:1), à 10,5 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs après cristallisation de l'huile jaune-pâle obtenue dans du pentane (rdt 100%).



$C_{13}H_{18}BrNO_3$

$M = 316,98 \text{ g/mol}$

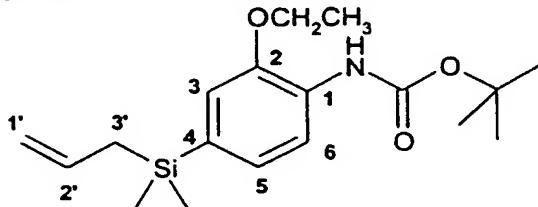
$F = 72^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,96 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H, CH₍₆₎); 7,03 (dd, $J = 8,6 \text{ Hz}, J = 2 \text{ Hz}$, 1H, CH₍₅₎); 6,98 (sl, 1H, NH); 6,92 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, CH₍₃₎); 4,06 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH₂O); 5 1,52 (s, 9H, CH₃); 1,45 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 152,5 (CO₂); 147,4 (C₂); 127,4 (C₁); 123,7 (C₅); 119,1 (C₆); 114,4 (C₄); 113,3 (C₃); 80,6 (C(CH₃)₃); 64,5 (CH₂O); 28,3 (3C, CH₃); 14,7 (CH₃).

Exemple 6 : *tert-butyl N-[4-[allyl(diméthyl)silyl]-2-éthoxyphényl]carbamate* 7

La réaction entre 5,3 g (16,8 mmol) de *tert-butyl N-(4-bromo-2-éthoxyphényle)carbamate* 5, 2,4 g (20,16 mmol, 1,2 éq) d'hydrure de potassium 35%, 20,2 ml (34,4 mmol, 2,05 éq) de *tert-butyllithium* 1,5 M dans l'hexane et 6 ml (40,3 mmol, 2,4 éq) d'allyl(chloro)diméthylsilane selon le mode opératoire décrit pour le composé 6 conduit, après 2 purifications successives par chromatographie sur colonne (éluant éther de pétrole/AcOEt 9:1), à 3,3 g d'une huile incolore (rdt 58%).



$C_{17}H_{27}NO_3Si$

$M = 335,56 \text{ g/mol}$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,02 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, CH₍₆₎); 7,10 (sl, 1H, NH); 7,06 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, CH₍₅₎); 6,93 (s, 1H, CH₍₃₎); 5,78 (ddt, $J = 16,6 \text{ Hz}, J = 10,2 \text{ Hz}, J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H, CH_(2')); 4,89 - 4,83 (m, 2H, CH_{2(1')}); 4,12 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, CH₂O); 1,74 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 2H, CH_{2(3')}); 1,54 (s, 9H, CH₃); 1,46 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, CH₃); 0,25 (s, 6H, (CH₃)₂Si).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 152,6 (CO₂); 146,2 (C₂); 134,8 (C_{2'}); 131,5 (C₄); 129 (C₁); 127 (C₅); 118 (C₆); 115,5 (C₃); 113 (C_{1'}); 80 (C(CH₃)₃); 65 (CH₂O); 28,5 (3C, CH₃); 24 (C_{3'}); 15 (CH₃); -3,4 (2C, CH₃Si).

Exemple 7 : *tert-butyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate greffé sur support solide* 8

Dans un tricol de 500 ml placé sous atmosphère d'argon on dissout 6 g (18,7 mmol, 1,7 éq) de *tert-butyl N-[4-[allyl(diméthyl)silyl]-2-méthoxyphényle]carbamate* 6 dans 84 ml de

THF anhydre. On additionne alors 33,6 ml (16,8 mmol, 1,5 éq) d'une solution 0,5 M de 9-BBN dans du THF anhydre. On laisse la réaction évoluer à température ambiante et sous argon pendant 5h00. On ajoute ensuite 0,4 g (0,33 mmol, 3% éq) de Pd(PPh₃)₄, 9 ml (1,7 éq) d'une solution aqueuse 2 M de Na₂CO₃, et 2,8 g (11 mmol) de résine 5 bromopolystyrène (substituée ~ 4mmol/g). Le ballon est enveloppé dans une feuille d'aluminium et chauffé au reflux du THF. Au bout de 40h00, on rajoute 0,4 g (0,33 mmol, 3% éq) de catalyseur Pd(PPh₃)₄ et on laisse encore réagir au reflux du THF pendant 24h00. Le mélange est alors refroidi à température ambiante, puis on laisse décanter avant de filtrer la résine sur Büchner. Celle-ci est lavée successivement avec du THF (4x30 ml), une 10 solution de sel de sodium de l'acide diéthyldithiocarbamique dilué à 1% dans du DMF (4x30 ml), un mélange THF/H₂O 1:1 (4x30 ml), puis H₂O (2x30 ml), MeOH (2x30 ml), DMF (2x30 ml), MeOH (2x30 ml), 3x[3x30 ml CH₂Cl₂, 3x30ml MeOH] et enfin séchée sous vide (dessicateur). On obtient 5,2 g d'une poudre orange-clair (rdt 70%).

IR (KBr, cm⁻¹) : 1730 (CO)

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
% N	2,8	1,95

15

Exemple 8 : *tert*-butyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate greffé sur support solide 9

Dans un tricol de 500 ml placé sous atmosphère d'argon on mélange 8 g (23,8 mmol, 1,7 éq) de *tert*-butyl N-[4-[allyl(diméthyl)silyl]-2-éthoxyphényl]carbamate 7 à 100 ml de THF anhydre. On additionne alors 42,8 ml (21,4 mmol, 1,5 éq) d'une solution 0,5 M de 9-BBN 20 dans du THF anhydre. On laisse la réaction évoluer à température ambiante et sous argon pendant 4h00. On ajoute ensuite 0,5 g (0,42 mmol, 3% éq) de Pd(PPh₃)₄, 12 ml (1,7 éq) d'une solution aqueuse 2 M de Na₂CO₃, et 3,5 g (14 mmol) de résine bromopolystyrène (substituée ~ 4mmol/g). Le ballon est enveloppé dans une feuille d'aluminium et chauffé au reflux du THF. Au bout de 40h00, on rajoute 0,5 g (0,42 mmol, 3% éq) de catalyseur 25 Pd(PPh₃)₄ et on laisse encore réagir au reflux du THF pendant 24h00. Le mélange est alors refroidi à température ambiante, on laisse le mélange décanter avant de filtrer la résine sur Büchner. Celle-ci est lavée successivement avec du THF (4x40 ml), une solution de sel de sodium de l'acide diéthyldithiocarbamique dilué à 1% dans du DMF (4x40 ml), un mélange THF/H₂O 1:1 (4x40 ml), puis H₂O (2x40 ml), MeOH (2x40 ml), DMF (2x40 ml), 30 MeOH (2x40 ml), 3x[3x40 ml CH₂Cl₂, 3x40ml MeOH] et enfin séchée sous vide (dessicateur). On obtient 5,86 g d'une poudre orange-pâle (rdt 80%).

IR (cm⁻¹) : 1729 (CO)

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
--	-------	------

% N	2,76	2,23
-----	------	------

Exemple 9 : 2-méthoxyaniline greffée sur support solide 10

On fait réagir 1 g (2 mmol) de *tert*-butyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate (~2 mmol/g) greffé sur support solide 8 avec 1,2 g (8 mmol, 4 éq) de B-chlorocatécholborane en 5 solution 0,2 M dans du CH₂Cl₂ anhydre. On laisse agiter à température ambiante et sous argon pendant 10 mn. On additionne alors 16 ml d'eau et laisse agiter encore 20 mn. La résine est ensuite filtrée sur fritté, et rincée successivement avec une solution de NaOH 10% (60 ml), H₂O, DMF, MeOH, CH₂Cl₂, MeOH. Après séchage de la résine (dessicateur) on obtient 0,8 g d'une poudre brune (rdt 98%).

10 IR (KBr, cm⁻¹) : disparition de la bande CO à 1730 cm⁻¹

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
% N	2,24	2,21

Exemple 10 : 2-éthoxyaniline greffée sur support solide (11)

La réaction entre 1,2 g (1,4 mmol) de *tert*-butyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate (~1,2 mmol/g) greffé sur support solide 9 et 0,87 g (5,66 mmol, 4 éq) de B-chlorocatécholborane 15 en solution dans 0,2 M dans du CH₂Cl₂ anhydre selon le mode opératoire décrit précédemment conduit, après filtration et lavage à 1 g d'une poudre brune (rdt 95%).
IR (cm⁻¹) : disparition de la bande CO à 1729 cm⁻¹

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
% N	1,88	1,78

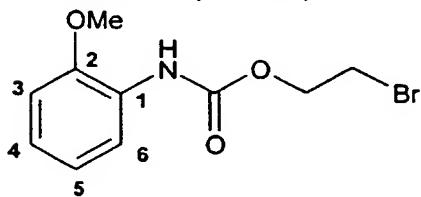
20 **Exemple 11 : Coupure du *tert*-butyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate greffé sur support solide (8)**

On fait réagir 0,35 g de *tert*-butyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate (théoriquement ~2mmol/g) condensé sur support solide 8 avec 0,5 ml (7 mmol, 10 éq) d'une solution 20% de TFA/CH₂Cl₂ à température ambiante pendant 1h00. La résine est alors filtrée sur fritté 25 et rincée avec du CH₂Cl₂ et du MeOH. Le filtrat est ensuite concentré sous vide, repris dans du CH₂Cl₂, lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant on obtient 31,1 mg de 2-méthoxyaniline caractérisée par RMN ¹H et comparée au produit commercial (rdt 36%). Un contrôle IR de la résine a montré que la coupure n'était pas totale (présence d'une bande carbonyle à 1729 cm⁻¹). La

résine a alors été remise en réaction avec 10 équivalents d'une solution 20% de TFA/CH₂Cl₂ pendant 15h00 à température ambiante. Après un traitement identique, on a obtenu 13,8 mg de 2-méthoxyaniline pure (rdt global 52%).

5 **Exemple 12 : 2-bromoéthyle N-(2-méthoxyphényl)carbamate (12)**

Dans un bicol de 50 ml placé sous atmosphère d'argon on solubilise 1,5 g (7 mmol, 1,4 éq) de (Boc)₂O dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On ajoute alors 61 mg (0,5 mol, 10% éq) de DMAP dissous dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre puis 0,56 ml (5 mmol) de 2-méthoxyaniline goutte à goutte. On laisse agiter 20 mn à température ambiante avant d'ajouter 0,5 ml 10 (7 mmol, 1,4 éq) de 2-bromoéthanol dilué dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On laisse évoluer 30 mn à température ambiante puis environ 20h00 au reflux du dichlorométhane. Le milieu est ensuite refroidi puis concentré sous vide. Le solide rose-foncé obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant CH₂Cl₂) pour donner 1,33 g d'une huile incolore (rdt 95%).



C₁₀H₁₂BrNO₃
M = 274,12 g/mol

15 **RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) :** 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H, CH₍₆₎); 7,32 (s, 1H, NH); 7,02 - 6,84 (m, 3H, CH₍₃₎, CH₍₄₎, CH₍₅₎); 4,47 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂O); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 3,57 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂Br).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 152,6 (CO); 147,6 (C₂); 127,2 (C₁); 123 (C₄); 121 (C₆); 118,2 (C₅); 110 (C₃); 64,4 (CH₂O); 55,6 (OCH₃); 29,1 (CH₂Br).

20 **CPG (tR, mn, 70°C, 20°C/mn) :** 6,92.

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
% C	43,82	43,71
% H	4,41	4,52
% N	5,11	5,02

2-bromoéthyle N-(2-méthoxyphényl)carbamate (12)

La réaction entre 0,15 g (~0,17 mmol) de résine 2-méthoxyaniline **10** (~1,11 mmol/g), 0,25 g (1,2 mmol, 7 éq) de (Boc)₂O, 0,1 g (0,9 mmol, 5 éq) de DMAP, et 85 µl (1,2 mmol, 7 éq)

25 de 2-bromoéthanol dans 6 à 8 ml de CH₂Cl₂ à température ambiante pendant 16h00 selon le mode opératoire décrit à l'exemple 12, conduit, après filtration et lavage de la résine, à

une poudre orangée. Le clivage de la résine s'effectue dans 2 ml de TFA pendant 2h00 à température ambiante. Après filtration et lavage de la résine avec du CH₂Cl₂ et du MeOH, le filtrat est concentré sous vide. On obtient 27,3 mg d'une huile brune (rdt brut 66%). La composition du mélange brut est analysée par CPG. On obtient, entre autres, les différents produits suivants : 2-méthoxyphénylaniline (15%), isocyanate intermédiaire (7%), 2-chloroéthyle N-(2-méthoxyphényle)carbamate (5,2%) et 2-bromoéthyle N-(2-méthoxyphényle)carbamate 12 (59,4%).

CPG/MS (tR, mn, 90°C, 30 s, 10°C/mn, 220 °C ; IE 70 eV) : 5,62 (2-méthoxyaniline, M = 123), 6,07 (isocyanate, M = 149), 14,00 (2-chloroéthyle N-(2-méthoxyphényle)carbamate; M = 229) et 15,24 (12).

Exemple 13: Préparation d'une librairie de carbamates de formule (I) dans laquelle R₁ = OEt , Y= (CH₂)_m, m=2 ou 3, G=J=CH, n=1

Une masse moyenne de 90 mg de résine 2-éthoxyaniline 11 (~1,8 mmol/g) est pesée dans 48 réacteurs en polypropylène qui sont placés sur le bloc de réaction fixé sur un agitateur orbitalaire *Innova 2100* commercialisé chez Fisher.

Première étape : formation des carbamates greffés sur résine

On distribue dans chacun des réacteurs 4 ml d'une solution préparée à partir de 14,85 g (0,28 mol/l, 7 éq) de (Boc)₂O et 5,94 g (0,20 mol/l, 5 éq) de DMAP dissous dans 240 ml de CH₂Cl₂. Le bloc réactionnel est alors agité pendant 30 mn. On rajoute enfin dans les 24 premiers réacteurs (matrice 1 à 24) 2 ml d'une solution de 3,32 ml (0,56 mol/l, 7 éq) de 2-bromoéthanol dilués dans 70 ml de CH₂Cl₂, et dans les 24 derniers (matrice 25 à 48) 2 ml d'une solution de 3,55 ml (0,56 mmol/l, 7 éq) de 3-bromopropanol dilués dans 70 ml de CH₂Cl₂. Le bloc réactionnel est alors remis sous agitation pendant 16h00 à température ambiante. On filtre les résines puis les rince trois fois de suite avec une succession de trois solvants : DMF, MeOH, CH₂Cl₂ (4 ml/réacteur à chaque fois). On laisse la résine sécher à l'air libre.

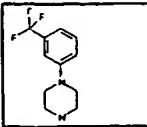
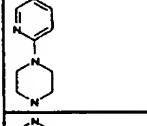
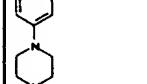
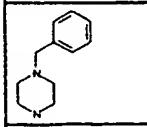
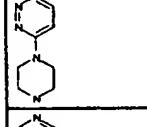
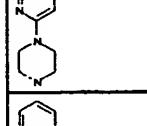
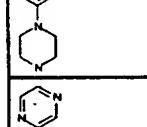
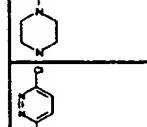
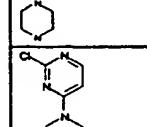
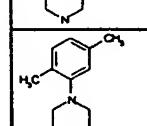
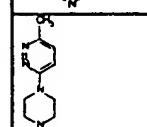
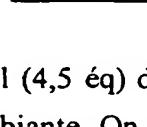
30

Deuxième étape : réaction de N-alkylation

On distribue dans chacun des réacteurs 1,5 ml d'une solution de pipérazine correspondante (1,6 mmol, 10 éq) préparée préalablement par dissolution de la quantité à peser dans 3,3 ml

de CH_2Cl_2 . Un léger excès de chaque solution est préparé. La liste des pipérazines utilisées ainsi que la quantité mise en réaction est donnée dans le tableau suivant

Structure	PM	Quantité (g)
	162,24	0,578
	192,26	0,685
	192,26	0,685
	192,26	0,685
	196,68	0,700
	196,68	0,700
	196,68	0,700
	176,26	0,628
	176,26	0,628
	176,26	0,628
	180,23	0,642
	180,23	0,642

	230,23	0,820
	163,22	0,581
	163,22	0,581
	176,26	0,628
	164,21	0,585
	164,21	0,585
	164,21	0,585
	164,21	0,585
	198,66	0,708
	198,66	0,708
	190,29	0,678
	178,24	0,635

On ajoute ensuite 125 µl (4,5 éq) de DIEA dans chaque réacteur et laisse agiter pendant 40h00 à température ambiante. On filtre alors les résines puis les rince trois fois de suite

avec une succession de trois solvants : DMF, MeOH, CH₂Cl₂ (4 ml/réacteur à chaque fois). On laisse la résine sécher à l'air libre.

Coupure

- 5 La coupure s'effectue dans 2 ml de TFA/réacteur à température ambiante pendant 2h00. On filtre, rince les résines avec 2x 2ml de CH₂Cl₂, concentre les filtrats sous vide.

Extraction en milieu basique

- Les 48 mélanges sont individuellement repris dans 8 ml d'un mélange CH₂Cl₂/H₂O 1:1
10 dans des cartouches Whatman de 12 ml munies d'un filtre en PTFE. La phase organique est filtrée (= phase organique A), la phase aqueuse est lavée avec 4 ml de CH₂Cl₂. On ajuste alors le pH de la phase aqueuse à pH basique par addition d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃. La phase aqueuse est ensuite extraite avec du CH₂Cl₂ (1x 4ml puis 1x 2ml). Les 48 filtrats (= 48 phases organiques B) sont concentrés sous vide.

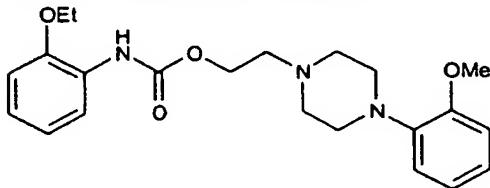
15

Purification sur résine échangeuse de cations

- La résine échangeuse de cations utilisée est une résine BCX conditionnée par Bodhan (Mettler-Toledo) sous forme de cartouches SPE de 1g. La résine est tout d'abord lavée avec 2x 3 ml de MeOH (conditionnement). Le mélange brut, dissous dans 1 ml de MeOH et ajusté à pH = 9 avec une solution aqueuse 1 M de NaOH, est ensuite déposé sur la petite colonne de résine (chargement). La colonne est alors lavée avec 2x 3 ml de MeOH (lavage). Le dérivé pipérazinique est enfin décroché par élution avec 3 ml d'une solution NH₄OH/MeOH 2 M (élution). Ce dernier filtrat est concentré sous vide.

- 25 Les composés de formule (I) obtenus sont décrits et caractérisés de la manière suivante :

2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 14



C₂₂H₂₉N₃O₄
M = 399,49 g/mol

Quantité : 2,2 mg (rdt 3%)

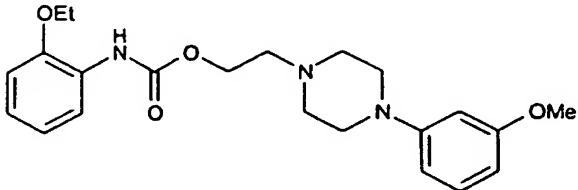
HPLC : t = 2,45 mn

- 30 **MS :** 400,68 (MH⁺)

pureté HPLC : 85%

2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 15

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



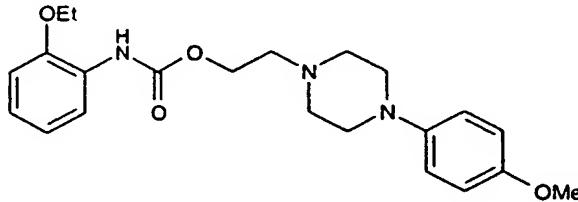
C₂₂H₂₉N₃O₄
M = 399,49 g/mol

5 Quantité : 6,8 mg (rdt 10%)

HPLC : t = 2,64 mn

MS : 400,51 (MH⁺)

pureté HPLC : 94%

10 **2-[4-(4-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 16**

C₂₂H₂₉N₃O₄
M = 399,49 g/mol

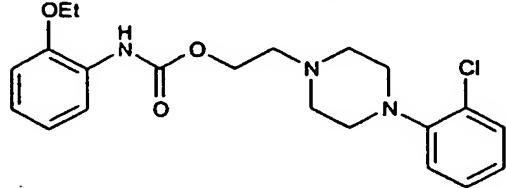
Quantité : 3,4 mg (rdt 5%)

HPLC : t = 2,39 mn

MS : 400,68 (MH⁺)

pureté HPLC : 86%

15

2-[4-(2-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 17

C₂₁H₂₆ClN₃O₃
M = 403,91 g/mol

Quantité : 1,7 mg (rdt 2%)

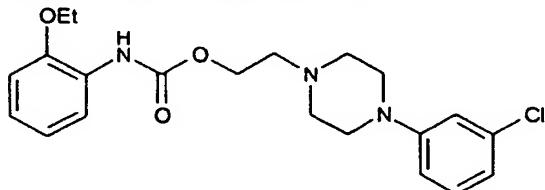
HPLC : t = 2,64 mn

MS : 404,63 (MH⁺)

20 pureté HPLC : 77%

2-[4-(3-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 18

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₂₁H₂₆ClN₃O₃
M = 403,91 g/mol

Quantité : 8,5 mg (rdt 13%)

HPLC : t = 2,85 mn

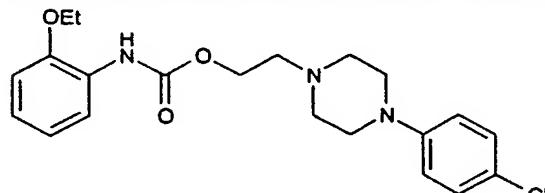
5 **MS :** 404,46 (MH⁺)

pureté HPLC : 96%

2-[4-(4-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 19

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis

10 AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit finalement au composé attendu.



C₂₁H₂₆ClN₃O₃
M = 403,91 g/mol

Quantité : 7,3 mg (rdt 11%)

HPLC : t = 2,85 mn

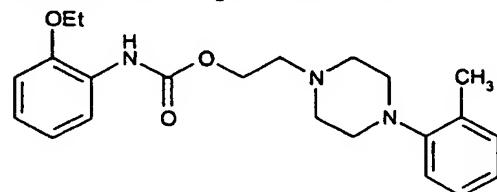
MS : 404,47 (MH⁺)

pureté HPLC : 85%

15

2-[4-(2-méthylphényle)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 20

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit finalement au composé attendu.



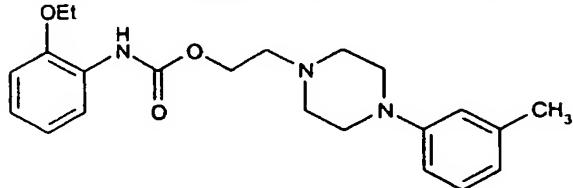
C₂₂H₂₉N₃O₃
M = 383,49 g/mol

Quantité : 7,1 mg (rdt 11%)

20 **HPLC :** t = 2,83 mn

MS : 384,51 (MH⁺)

pureté HPLC : 74%

2-[4-(3-méthylphényle)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 21

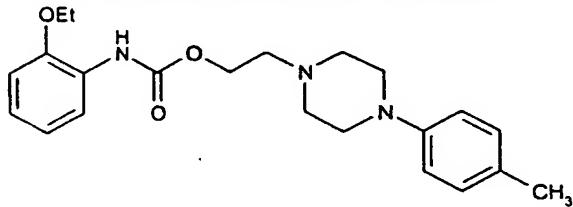
C₂₂H₂₉N₃O₃
M = 383,49 g/mol

Quantité : 3,8 mg (rdt 6%)

HPLC : t = 2,73 mn

MS : 384,59 (MH⁺)

pureté HPLC : 93%

2-[4-(4-méthylphényle)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 22

C₂₂H₂₉N₃O₃
M = 383,49 g/mol

Quantité : 3,2 mg (rdt 5%)

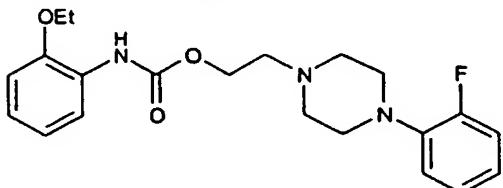
HPLC : t = 2,76 mn

MS : 384,60 (MH⁺)

pureté HPLC : 56%

2-[4-(2-fluorophényle)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 23

15 Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit finalement au composé attendu.



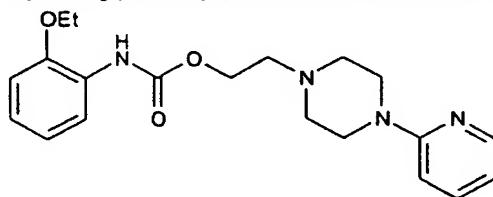
C₂₁H₂₆FN₃O₃
M = 387,46 g/mol

Quantité : 10,2 mg (rdt 16%)

HPLC : t = 2,63 mn

MS : 388,49 (MH⁺)

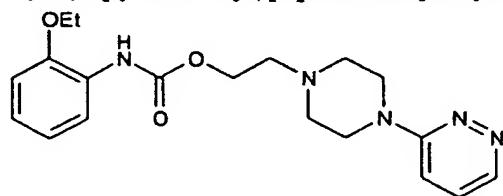
20 pureté HPLC : 93%

2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 24 $C_{20}H_{26}N_4O_3$ $M = 370,46 \text{ g/mol}$

Quantité : 7,6 mg (rdt 12%)

HPLC : $t = 1,81 \text{ mn}$ MS : 371,56 (MH^+)

5 pureté HPLC : 55%

2-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 25 $C_{19}H_{25}N_5O_3$ $M = 371,44 \text{ g/mol}$

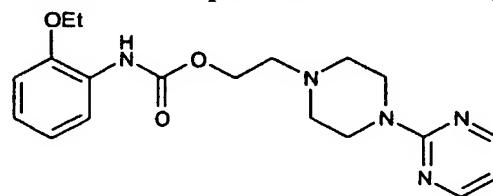
Quantité : 4,3 mg (rdt 7%)

HPLC : $t = 1,83 \text{ mn}$ 10 MS : 372,55 (MH^+)

pureté HPLC : 27%

2-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 26

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis

15 AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu. $C_{19}H_{25}N_5O_3$ $M = 371,44 \text{ g/mol}$

Quantité : 10,1 mg (rdt 16%)

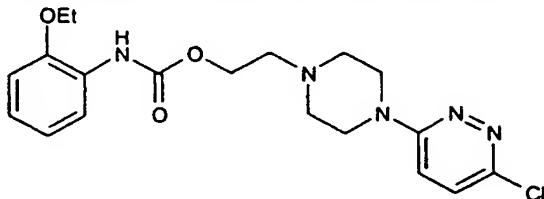
HPLC : $t = 2,26 \text{ mn}$ MS : 372,49 (MH^+)

pureté HPLC : 94%

20

2-[4-(6-chloro-3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 27

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₁₉H₂₄ClN₅O₃

M = 405,89 g/mol

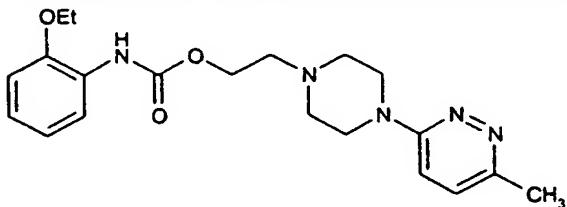
Quantité : 6,8 mg (rdt 10%)

HPLC : t = 2,27 mn

5 **MS :** 406,47 (MH⁺)

pureté HPLC : 89%

2-[4-(6-méthyl-3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 28



C₂₀H₂₇N₅O₃

M = 385,47 g/mol

10 **Quantité :** 7 mg (rdt 11%)

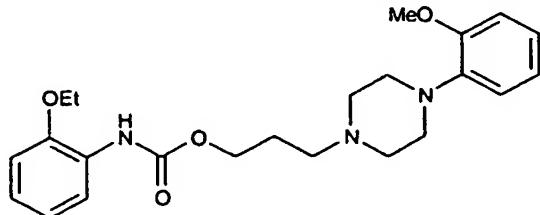
HPLC : t = 2,13 mn

MS : 386,58 (MH⁺)

pureté HPLC : 61%

3-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 29

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₂₃H₃₁N₃O₄

M = 413,52 g/mol

Quantité : 14,7 mg (rdt 22%)

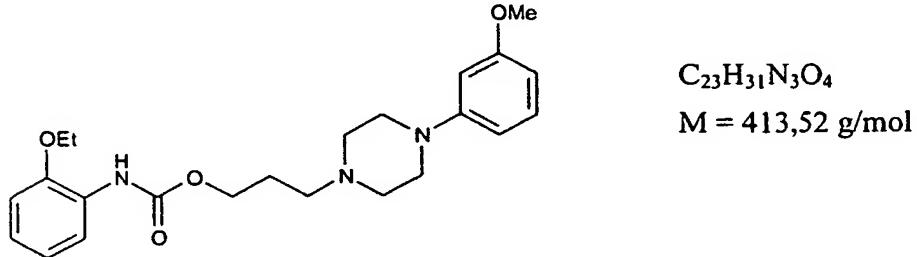
HPLC : t = 2,57 mn

20 **MS :** 414,55 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

3-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 30

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



5 Quantité : 11,5 mg (rdt 17%)

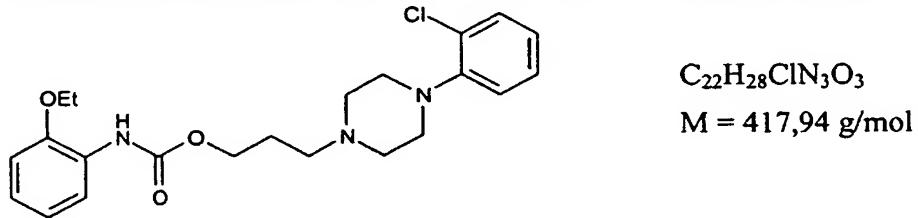
HPLC : $t = 2,62 \text{ mn}$

MS : 414,55 (MH^+)

pureté HPLC : 98%

10 **3-[4-(2-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 31**

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



Quantité : 14,1 mg (rdt 20%)

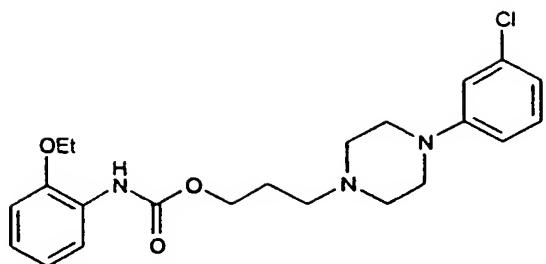
HPLC : $t = 2,79 \text{ mn}$

15 MS : 418,50 (MH^+)

pureté HPLC : 94%

3-[4-(3-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 32

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



$C_{22}H_{28}ClN_3O_3$
 $M = 417,94 \text{ g/mol}$

Quantité : 13,3 mg (rdt 19%)

HPLC : $t = 2,83 \text{ mn}$

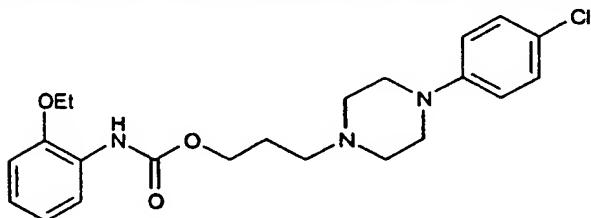
MS : 418,51 (MH^+)

pureté HPLC : 100%

5

3-[4-(4-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 33

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



$C_{22}H_{28}ClN_3O_3$
 $M = 417,94 \text{ g/mol}$

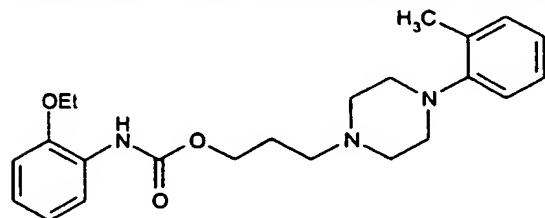
Quantité : 10 mg (rdt 14%)

10 **HPLC :** $t = 2,87 \text{ mn}$

MS : 418,50 (MH^+)

pureté HPLC : 94%

- 15 **3-[4-(2-méthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 34**
 Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



$C_{23}H_{31}N_3O_3$
 $M = 397,52 \text{ g/mol}$

Quantité : 7,2 mg (rdt 11%)

HPLC : $t = 2,87 \text{ mn}$

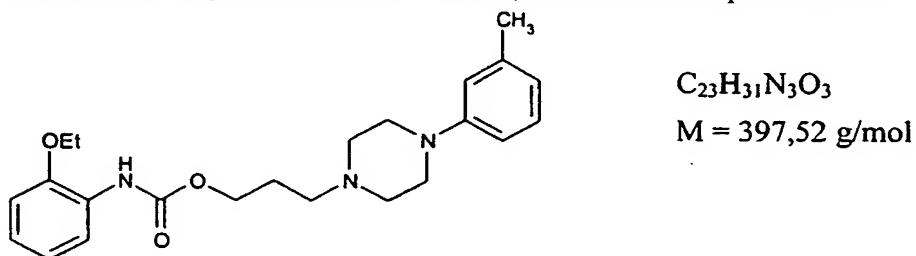
MS : 398,55 (MH^+)

pureté HPLC : 100%

3-[4-(3-méthylphényle)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 35

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis

5 AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



Quantité : 10,7 mg (rdt 16%)

HPLC : t = 2,80 mn

MS : 398,55 (MH⁺)

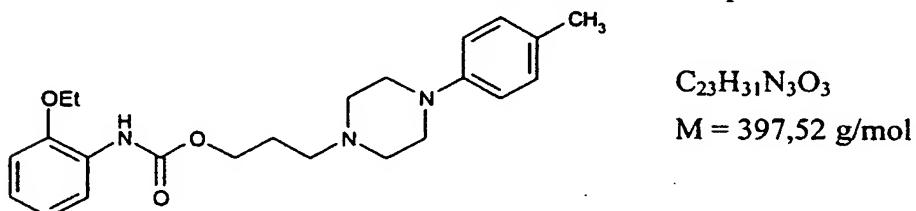
pureté HPLC : 95%

10

3-[4-(4-méthylphényle)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 36

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis

AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



Quantité : 8,7 mg (rdt 13%)

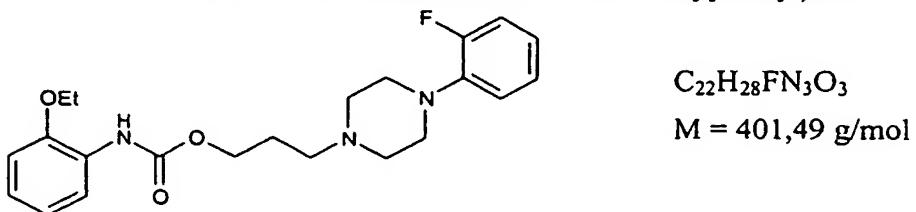
15

HPLC : t = 2,77 mn

MS : 398,56 (MH⁺)

pureté HPLC : 90%

3-[4-(2-fluorophényle)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 37



Quantité : 1 mg (rdt 1%)

HPLC : t = 2,71 mn

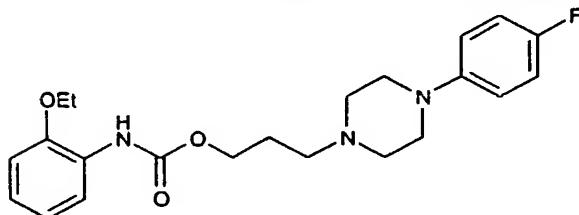
MS : 402,57 (MH⁺)

pureté HPLC : 44%

5

3-[4-(4-fluorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 38

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₂₂H₂₈FN₃O₃

M = 401,49 g/mol

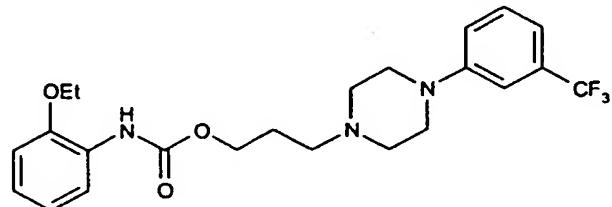
Quantité : 11,9 mg (rdt 18%)

10 **HPLC :** t = 2,66 mn

MS : 402,53 (MH⁺)

pureté HPLC : 82%

3-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 39



C₂₃H₂₈F₃N₃O₃

M = 451,49 g/mol

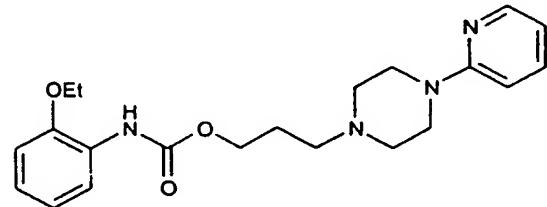
15 **Quantité :** 50,5 mg (rdt 69%)

HPLC : t = 2,87 mn

MS : 452,52 (MH⁺)

pureté HPLC : 85%

20 **3-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 40**



C₂₁H₂₈N₄O₃

M = 384,48 g/mol

Quantité : 6 mg (rdt 9%)

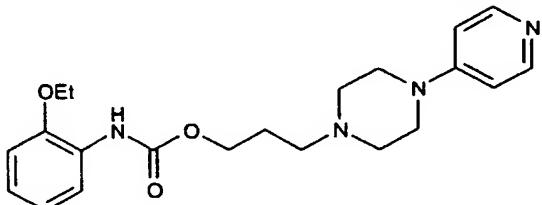
HPLC : t = 1,98 mn

MS : 385,56 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

5

3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 41



C₂₁H₂₈N₄O₃

M = 384,48 g/mol

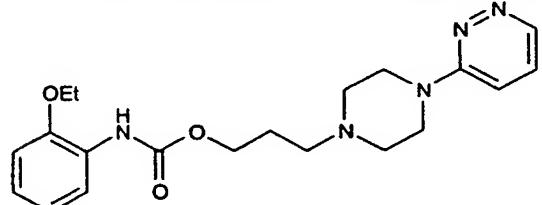
Quantité : 8,7 mg (rdt 14%)

HPLC : t = 1,90 mn

MS : 385,56 (MH⁺)

10 **pureté HPLC :** 100%

3-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 42



C₂₀H₂₇N₅O₃

M = 385,47 g/mol

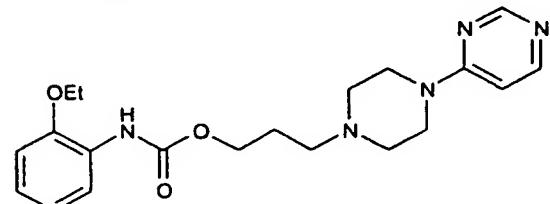
Quantité : 6,1 mg (rdt 9%)

HPLC : t = 1,94 mn

15 **MS :** 386,56 (MH⁺)

pureté HPLC : 96%

3-[4-(4-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 43



C₂₀H₂₇N₅O₃

M = 385,47 g/mol

Quantité : 8,5 mg (rdt 13%)

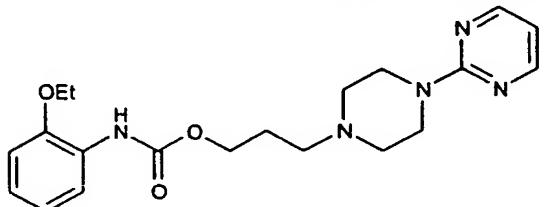
20 **HPLC :** t = 1,86 mn

MS : 386,55 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

3-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 44

- 5 Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₂₀H₂₇N₅O₃

M = 385,47 g/mol

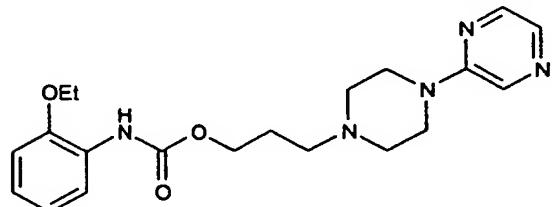
Quantité : 16,9 mg (rdt 27%)

HPLC : t = 2,27 mn

MS : 386,52 (MH⁺)

- 10 **pureté HPLC : 97%**

3-[4-(2-pyrazinyl)pipérazino] propyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 45



C₂₀H₂₇N₅O₃

M = 385,47 g/mol

Quantité : 2,3 mg (rdt 3%)

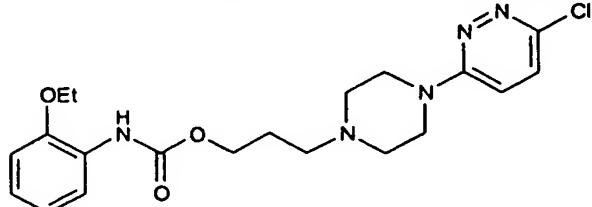
HPLC : t = 2,19 mn

- 15 **MS : 386,55 (MH⁺)**

pureté HPLC : 79%

3-[4-(6-chloro-3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate 46

- Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₂₀H₂₆ClN₅O₃

M = 419,91 g/mol

Quantité : 10,7 mg (rdt 15%)

HPLC : t = 2,32 mn

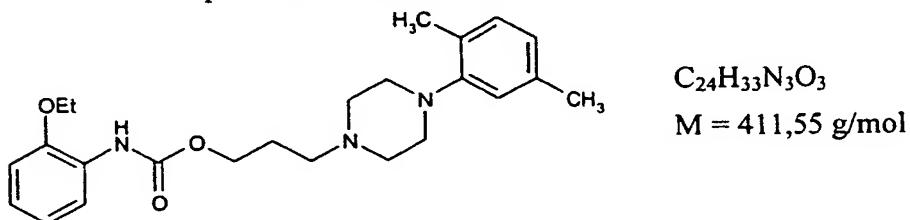
MS : 420,50 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

5

3-[4-(2,5-diméthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 47

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



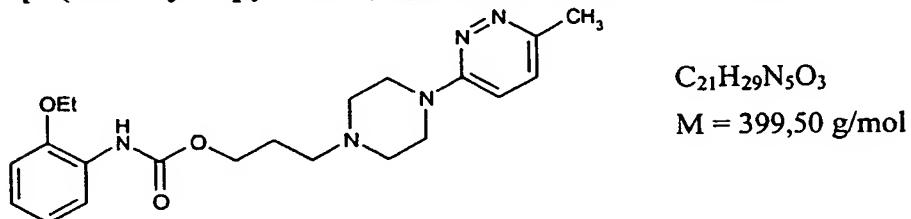
Quantité : 7,5 mg (rdt 11%)

10 **HPLC :** t = 3,02 mn

MS : 412,58 (MH⁺)

pureté HPLC : 85%

3-[4-(6-méthyl-3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 48



15 **Quantité :** 7,7 mg (rdt 11%)

HPLC : t = 1,88 mn

MS : 400,58 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

20 **Exemple 14 : Préparation d'une librairie de carbamates de formule (I) dans laquelle**

R₁ = OMe , Y= (CH₂)_m, m=2 ou 3, G=J=CH, n=1

Une masse moyenne de 90 mg de résine 2-méthoxyaniline **10** (~1,3 mmol/g) est pesée dans 44 réacteurs en polypropylène qui sont placés sur le bloc de réaction fixé sur l'agitateur orbitalaire.

5 Première étape : formation des carbamates

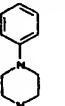
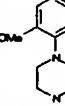
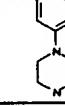
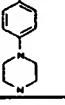
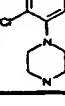
On distribue dans chacun des réacteurs 4 ml d'une solution préparée à partir de 9,82 g (0,20 mol/l, 7 éq) de (Boc)₂O et 3,93 g (0,14 mol/l, 5 éq) de DMAP dissous dans 220 ml de CH₂Cl₂. Le bloc réactionnel est alors agité pendant 30 mn. On rajoute enfin dans les 22 premiers réacteurs 2 ml d'une solution de 4,8 ml (82 mmol/l, 14 éq) de 2-bromoéthanol dilués dans 70 ml de CH₂Cl₂, et dans les 22 derniers 2 ml d'une solution de 5,2 ml (82 mmol/l, 14 éq) de 3-bromopropanol dilués dans 70 ml de CH₂Cl₂. Le bloc réactionnel est alors remis à agiter pendant 28h00 à température ambiante. L'agitation est ensuite stoppée. On filtre les résines puis les rince trois fois de suite avec une succession de trois solvants : DMF, MeOH, CH₂Cl₂ (4 ml/réacteur à chaque fois). On laisse la résine sécher à l'air libre.

15

Deuxième étape : réaction de N-alkylation

On distribue dans chacun des réacteurs 1,2 ml d'une solution de pipérazine correspondante (1,2 mmol, 10 éq) préparée préalablement. La liste et la quantité mise en réaction pour les pipérazines utilisée est donnée dans le tableau suivant :

20

Structure	PM	Quantité (g)
	162,24	0,417
	192,26	0,494
	192,26	0,494
	192,26	0,494
	196,68	0,506

<chem>CN1CCN(c2ccc(F)cc2)C1</chem>	196,68	0,506
<chem>CN1CCN(c2ccc(Cl)cc2)C1</chem>	196,68	0,506
<chem>CN1CCN(c2ccc(C)c(c2)C)C1</chem>	176,26	0,453
<chem>CN1CCN(c2ccc(C)c(c2)C)C1</chem>	176,26	0,453
<chem>CN1CCN(c2ccc(F)cc2)C1</chem>	176,26	0,453
<chem>CN1CCN(c2ccc(F)cc2)C1</chem>	180,23	0,463
<chem>CN1CCN(c2ccc(F)cc2)C1</chem>	180,23	0,463
<chem>CN1CCN(c2ccc(F)c(c2)C(F)(F)F)C1</chem>	230,23	0,592
<chem>CN1CCN(c2ccncc2)C1</chem>	163,22	0,420
<chem>CN1CCN(c2ccncc2)C1</chem>	163,22	0,420
<chem>CN1CCN(c2ccc(C)cc2)C1</chem>	176,26	0,453
<chem>CN1CCN(c2ccncc2)C1</chem>	164,21	0,422
<chem>CN1CCN(c2ccnnc2)C1</chem>	164,21	0,422

	164,21	0,422
	198,66	0,511
	198,66	0,511
	190,29	0,489

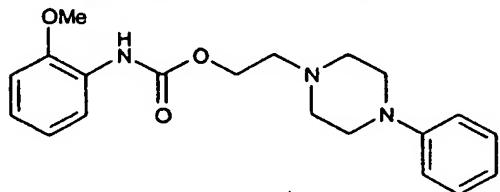
On ajoute ensuite 75 µl (3,5 éq) de DIEA dans chaque puits et laisse agiter pendant 40h00 à température ambiante. On filtre alors les résines puis les rince trois fois de suite avec une succession de trois solvants : DMF, MeOH, CH₂Cl₂ (4 ml/réacteur à chaque fois). On laisse la résine sécher à l'air libre.

Coupure

La coupure s'effectue dans 2 ml de TFA / réacteur à température ambiante pendant 2h00.
 10 On filtre, rince les résines avec 2x 2ml de CH₂Cl₂, concentre les filtrats. Chaque filtrat est alors repris dans 1 ml de MeOH, le pH est ajusté à 9 avec une solution aqueuse 1 M de NaOH. Les mélanges sont alors purifiés sur résine échangeuse de cations selon le protocole décrit précédemment. Les 44 filtrats récupérés dans des tubes préalablement tarés sont concentrés sous vide (Génévac) et analysés en HPLC/MS avant d'être pesés.

15

2-(4-phénylpipérazino)éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate **49**



C₂₀H₂₅N₃O₃

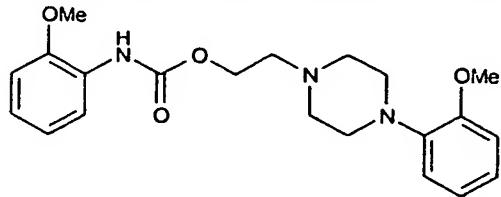
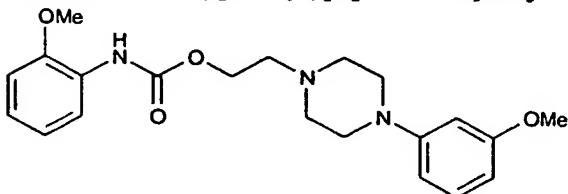
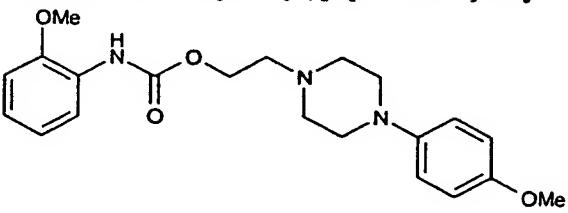
M = 355,44 g/mol

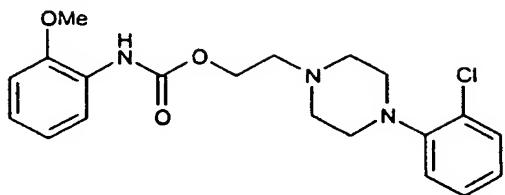
Quantité : 4,4 mg (rdt 10%)

HPLC : t = 2,41 mn

MS : 356,46 (MH⁺)

20 pureté HPLC : 85%

2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 50 $C_{21}H_{27}N_3O_4$ $M = 385,47 \text{ g/mol}$ **Quantité : 3,5 mg (rdt 7%)****HPLC : t = 2,44 mn**5 **MS : 386,49 (MH^+)****pureté HPLC : 99%****2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 51** $C_{21}H_{27}N_3O_4$ $M = 385,47 \text{ g/mol}$ **Quantité : 2,8 mg (rdt 6%)**10 **HPLC : t = 2,46 mn****MS : 386,49 (MH^+)****pureté HPLC : 92%****2-[4-(4-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 52** $C_{21}H_{27}N_3O_4$ $M = 385,47 \text{ g/mol}$ 15 **Quantité : 7,9 mg (rdt 17%)****HPLC : t = 2,39 mn****MS : 386,49 (MH^+)****pureté HPLC : 88%**20 **2-[4-(2-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 53**



$C_{20}H_{24}ClN_3O_3$
 $M = 389,89 \text{ g/mol}$

Quantité : 5,6 mg (rdt 12%)

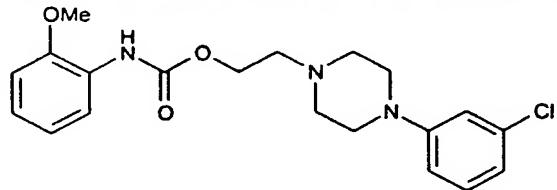
HPLC : $t = 2,62 \text{ mn}$

MS : 390,44 (MH^+)

pureté HPLC : 97%

5

2-[4-(3-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 54



$C_{20}H_{24}ClN_3O_3$
 $M = 389,89 \text{ g/mol}$

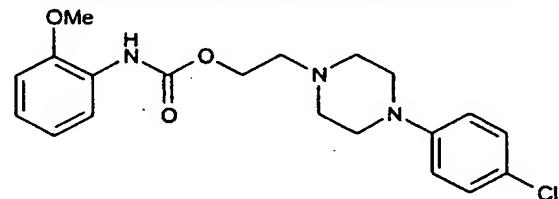
Quantité : 3,1 mg (rdt 6%)

HPLC : $t = 2,70 \text{ mn}$

MS : 390,44 (MH^+)

10 pureté HPLC : 91%

2-[4-(4-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 55



$C_{20}H_{24}ClN_3O_3$
 $M = 389,89 \text{ g/mol}$

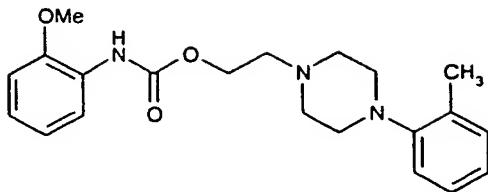
Quantité : 6,4 mg (rdt 14%)

HPLC : $t = 2,69 \text{ mn}$

15 MS : 390,44 (MH^+)

pureté HPLC : 78%

2-[4-(2-méthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 56



$C_{21}H_{27}N_3O_3$
 $M = 369,47 \text{ g/mol}$

Quantité : 8,4 mg (rdt 19%)

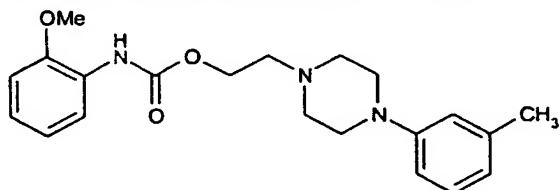
HPLC : $t = 2,61 \text{ mn}$

MS : 370,49 (MH^+)

pureté HPLC : 84%

5

2-[4-(3-méthylphényle)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 57



$C_{21}H_{27}N_3O_3$
 $M = 369,47 \text{ g/mol}$

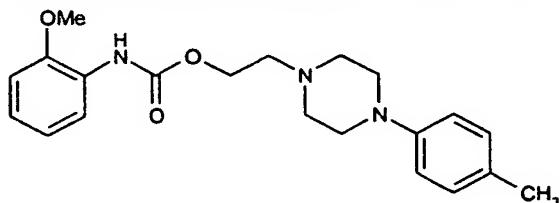
Quantité : 4,1 mg (rdt 9%)

HPLC : $t = 2,59 \text{ mn}$

MS : 370,50 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 93%

2-[4-(4-méthylphényle)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 58



$C_{21}H_{27}N_3O_3$
 $M = 369,47 \text{ g/mol}$

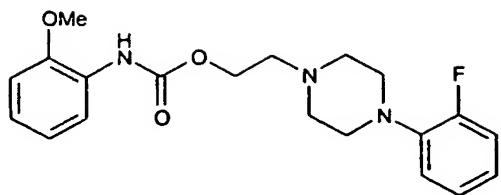
Quantité : 4,8 mg (rdt 11%)

HPLC : $t = 2,61 \text{ mn}$

15 **MS :** 370,50 (MH^+)

pureté HPLC : 88%

2-[4-(2-fluorophényle)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 59



$C_{20}H_{24}FN_3O_3$
 $M = 373,43$ g/mol

Quantité : 4,8 mg (rdt 11%)

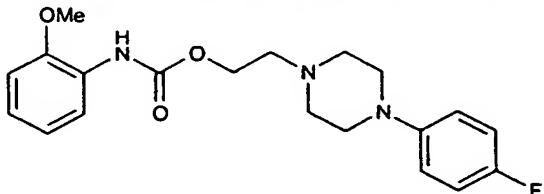
HPLC : $t = 2,50$ mn

MS : 374,48 (MH^+)

pureté HPLC : 96%

5

2-[4-(4-fluorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 60



$C_{20}H_{24}FN_3O_3$
 $M = 373,43$ g/mol

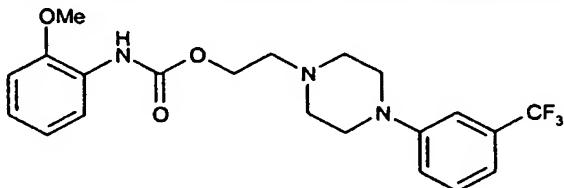
Quantité : 1,6 mg (rdt 3%)

HPLC : $t = 2,52$ mn

MS : 374,48 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 79%

2-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 61



$C_{20}H_{24}F_3N_3O_3$
 $M = 423,44$ g/mol

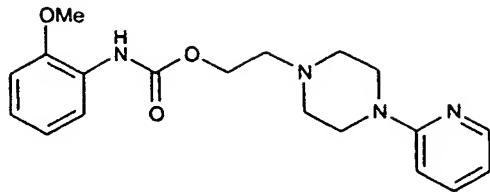
Quantité : 4,2 mg (rdt 8%)

HPLC : $t = 2,83$ mn

15 **MS :** 424,50 (MH^+)

pureté HPLC : 91%

2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 62



$C_{19}H_{24}N_4O_3$
 $M = 356,43 \text{ g/mol}$

Quantité : 5,3 mg (rdt 12%)

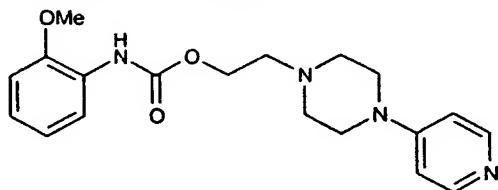
HPLC : $t = 2,03 \text{ mn}$

MS : 357,48 (MH^+)

pureté HPLC : 80%

5

2-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 63



$C_{19}H_{24}N_4O_3$
 $M = 356,43 \text{ g/mol}$

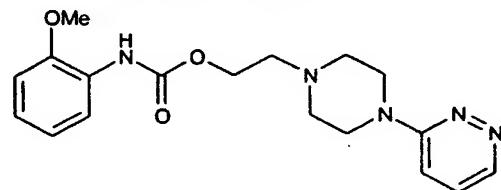
Quantité : 1,8 mg (rdt 4%)

HPLC : $t = 2,08 \text{ mn}$

MS : 357,48 (MH^+)

10 pureté HPLC : 83%

2-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 64



$C_{18}H_{23}N_5O_3$
 $M = 357,42 \text{ g/mol}$

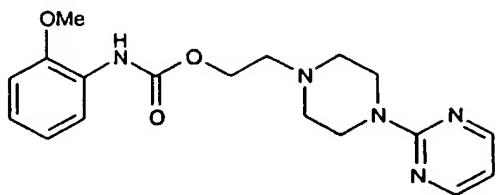
Quantité : 2,9 mg (rdt 7%)

HPLC : $t = 1,97 \text{ mn}$

15 MS : 358,48 (MH^+)

pureté HPLC : 87%

2-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 65



$C_{18}H_{23}N_5O_3$
 $M = 357,42 \text{ g/mol}$

Quantité : 4,3 mg (rdt 10%)

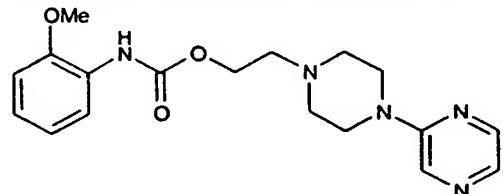
HPLC : $t = 2,09 \text{ mn}$

MS : 358,48 (MH^+)

pureté HPLC : 99%

5

2-[4-(2-pyrazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 66



$C_{18}H_{23}N_5O_3$
 $M = 357,42 \text{ g/mol}$

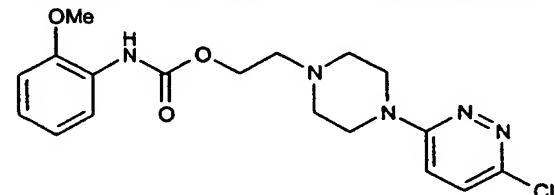
Quantité : 4,5 mg (rdt 10%)

HPLC : $t = 1,99 \text{ mn}$

MS : 358,48 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 97%

2-[4-[3-(6-chloro)pyridazinyl]pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 67



$C_{18}H_{22}ClN_5O_3$
 $M = 391,86 \text{ g/mol}$

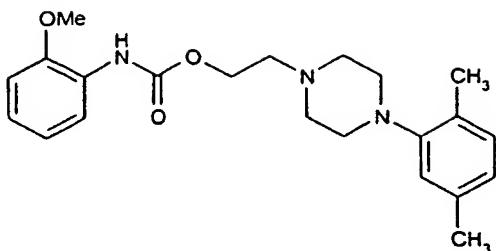
Quantité : 5,1 mg (rdt 11%)

HPLC : $t = 2,11 \text{ mn}$

15 **MS :** 392,46 (MH^+)

pureté HPLC : 80%

2-[4-(2,5-diméthylphényle)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 68



$C_{22}H_{29}N_3O_3$
 $M = 383,49 \text{ g/mol}$

Quantité : 4,8 mg (rdt 10%)

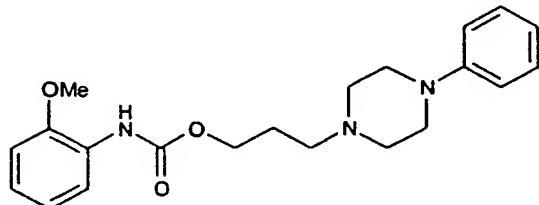
HPLC : $t = 2,8 \text{ mn}$

MS : 384,54 (MH^+)

pureté HPLC : 93%

5

3-(4-phénylpipérazino)propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 69



$C_{21}H_{27}N_3O_3$
 $M = 369,47 \text{ g/mol}$

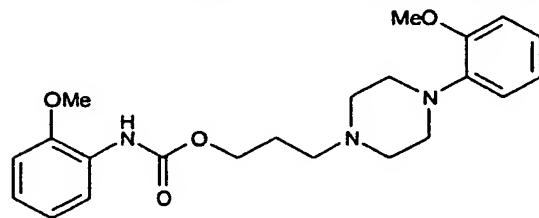
Quantité : 14,1 mg (rdt 32%)

HPLC : $t = 2,39 \text{ mn}$

MS : 370,52 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 98%

3-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 70



$C_{22}H_{29}N_3O_4$
 $M = 369,47 \text{ g/mol}$

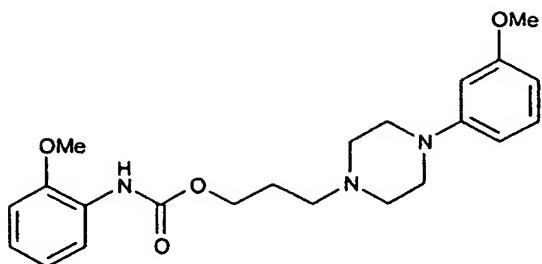
Quantité : 15,3 mg (rdt 32%)

HPLC : $t = 2,42 \text{ mn}$

15 **MS :** 370,52 (MH^+)

pureté HPLC : 98%

3-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 71



$C_{22}H_{29}N_3O_4$
 $M = 369,47 \text{ g/mol}$

Quantité : 8,9mg (rdt 19%)

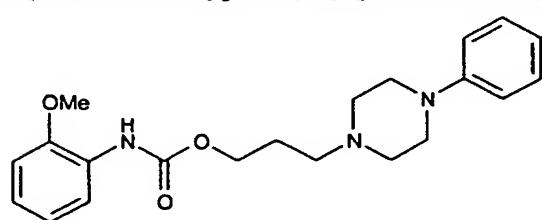
HPLC : $t = 2,48 \text{ mn}$

MS : 370,52 (MH^+)

pureté HPLC : 89%

5

3-[4-(4-méthoxyphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 72



$C_{22}H_{29}N_3O_4$
 $M = 369,47 \text{ g/mol}$

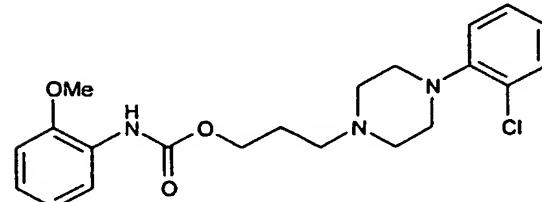
Quantité : 15,2 mg (rdt 32%)

HPLC : $t = 2,31 \text{ mn}$

MS : 370,52 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 98%

3-[4-(2-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 73



$C_{21}H_{26}ClN_3O_3$
 $M = 403,91 \text{ g/mol}$

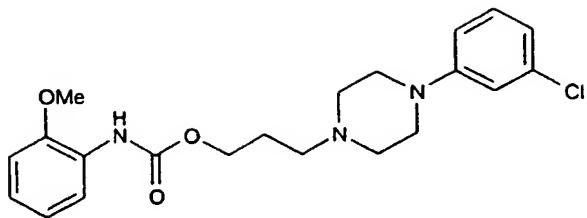
Quantité : 14,5 mg (rdt 30%)

HPLC : $t = 2,59 \text{ mn}$

15 **MS :** 404,51 (MH^+)

pureté HPLC : 98%

3-[4-(3-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 74



$C_{21}H_{26}ClN_3O_3$
 $M = 403,91 \text{ g/mol}$

Quantité : 13,1 mg (rdt 27%)

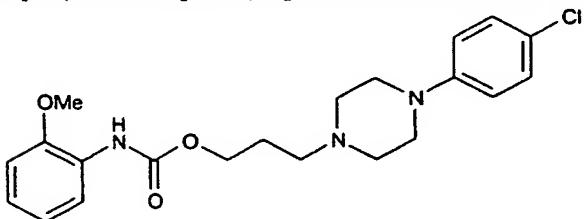
HPLC : $t = 2,63 \text{ mn}$

MS : 404,50 (MH^+)

pureté HPLC : 97%

5

3-[4-(4-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 75



$C_{21}H_{26}ClN_3O_3$
 $M = 403,91 \text{ g/mol}$

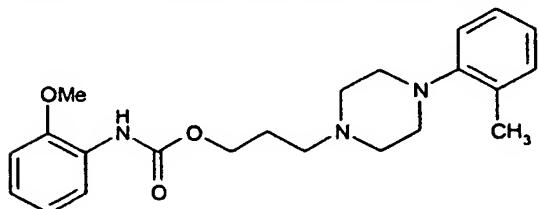
Quantité : 10 mg (rdt 21%)

HPLC : $t = 2,61 \text{ mn}$

MS : 404,50 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 96%

3-[4-(2-méthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 76



$C_{22}H_{29}N_3O_3$
 $M = 383,49 \text{ g/mol}$

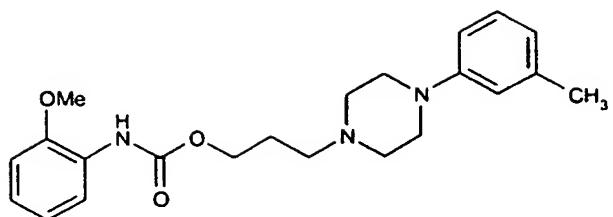
Quantité : 8,8 mg (rdt 19%)

HPLC : $t = 2,70 \text{ mn}$

15 **MS :** 384,55 (MH^+)

pureté HPLC : 79%

3-[4-(3-méthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 77

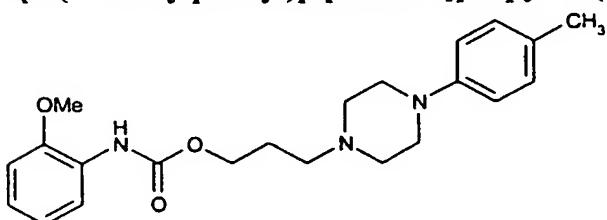
 $C_{22}H_{29}N_3O_3$ $M = 383,49 \text{ g/mol}$

Quantité : 9,9 mg (rdt 22%)

HPLC : $t = 2,59 \text{ mn}$ MS : 384,55 (MH^+)

pureté HPLC : 97%

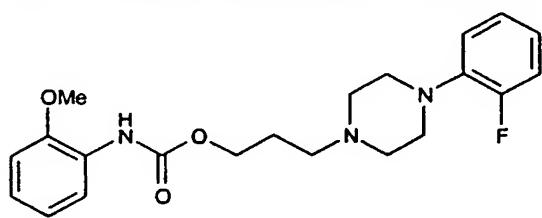
5

3-[4-(4-méthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 78 $C_{22}H_{29}N_3O_3$ $M = 383,49 \text{ g/mol}$

Quantité : 13,8 mg (rdt 30%)

HPLC : $t = 2,58 \text{ mn}$ MS : 384,55 (MH^+)

10 pureté HPLC : 91%

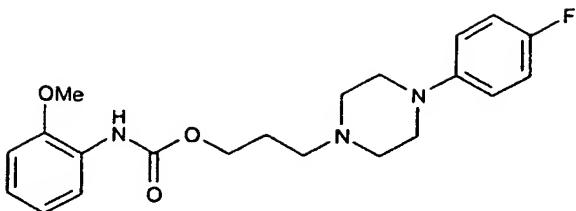
3-[4-(2-fluorophényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 79 $C_{21}H_{26}FN_3O_3$ $M = 387,46 \text{ g/mol}$

Quantité : 6,3 mg (rdt 14%)

HPLC : $t = 2,55 \text{ mn}$ 15 MS : 388,52 (MH^+)

pureté HPLC : 70%

3-[4-(4-fluorophényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényle)carbamate 80



$C_{21}H_{26}FN_3O_3$
 $M = 387,46 \text{ g/mol}$

Quantité : 10,1 mg (rdt 22%)

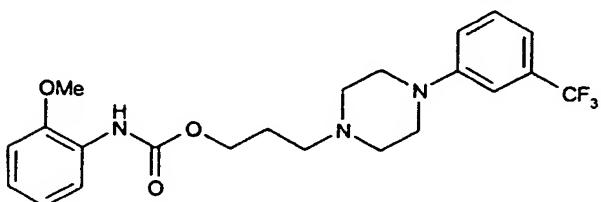
HPLC : $t = 2,50 \text{ mn}$

MS : 388,53 (MH^+)

pureté HPLC : 92%

5

3-[4-{3-(trifluorométhyl)phényl}pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 81



$C_{22}H_{26}F_3N_3O_3$
 $M = 437,47 \text{ g/mol}$

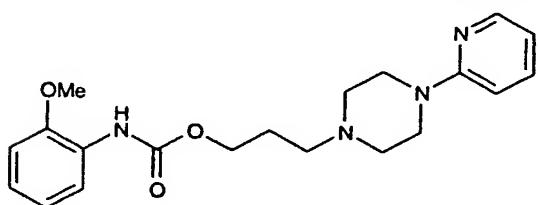
Quantité : 10,9 mg (rdt 21%)

HPLC : $t = 2,84 \text{ mn}$

MS : 438,55 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 90%

3-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 82



$C_{22}H_{26}N_4O_3$
 $M = 370,46 \text{ g/mol}$

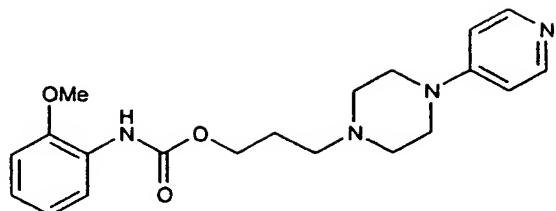
Quantité : 9,5 mg (rdt 22%)

HPLC : $t = 2,03 \text{ mn}$

15 **MS :** 371,53 (MH^+)

pureté HPLC : 89%

3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 83



$C_{22}H_{26}N_4O_3$
 $M = 370,46 \text{ g/mol}$

Quantité : 4,4 mg (rdt 10%)

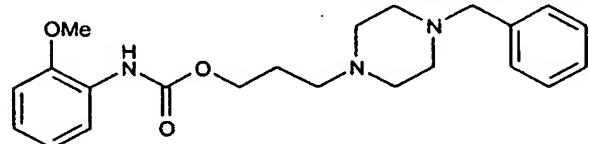
HPLC : $t = 2,11 \text{ mn}$

MS : 371,52 (MH^+)

pureté HPLC : 76%

5

3-[2-(4-benzylpipérazino)]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 84



$C_{22}H_{29}N_3O_3$
 $M = 383,49 \text{ g/mol}$

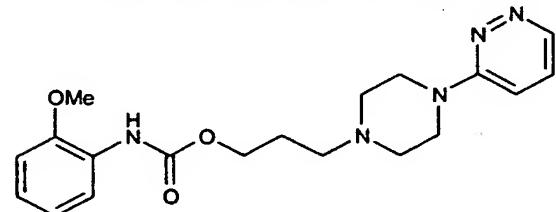
Quantité : 7,3 mg (rdt 16%)

HPLC : $t = 2,61 \text{ mn}$

MS : 384,55 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 100%

3-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 85



$C_{19}H_{25}N_5O_3$
 $M = 371,44 \text{ g/mol}$

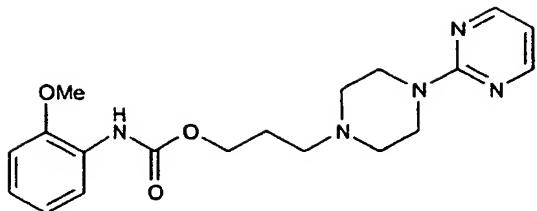
Quantité : 4,3 mg (rdt 9%)

HPLC : $t = 2,07 \text{ mn}$

15 **MS :** 372,51 (MH^+)

pureté HPLC : 88%

3-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 86



$C_{19}H_{25}N_5O_3$
 $M = 371,44 \text{ g/mol}$

Quantité : 3,9 mg (rdt 9%)

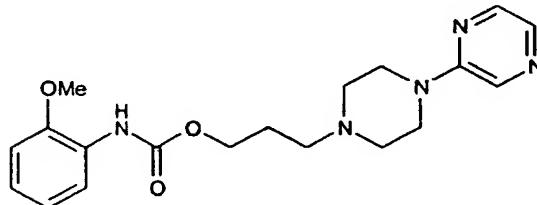
HPLC : $t = 2,13 \text{ mn}$

MS : 372,52 (MH^+)

pureté HPLC : 93%

5

3-[4-(2-pyrazinyl)pipérazino] propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 87



$C_{19}H_{25}N_5O_3$
 $M = 371,44 \text{ g/mol}$

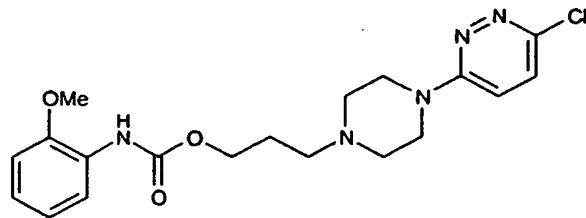
Quantité : 4,7 mg (rdt 10%)

HPLC : $t = 2,05 \text{ mn}$

MS : 372,52 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 96%

3-[4-(6-chloro-3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 88



$C_{19}H_{24}ClN_5O_3$
 $M = 371,44 \text{ g/mol}$

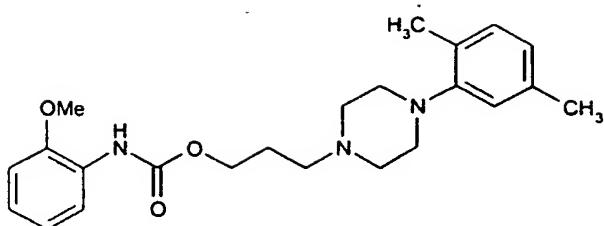
Quantité : 8,7 mg (rdt 18%)

HPLC : $t = 2,15 \text{ mn}$

15 **MS :** 406,50 (MH^+)

pureté HPLC : 95%

3-[4-(2,5-diméthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 89



$C_{23}H_{31}N_3O_3$
 $M = 397,52 \text{ g/mol}$

Quantité : 6 mg (rdt 13%)

HPLC : $t = 2,85 \text{ mn}$

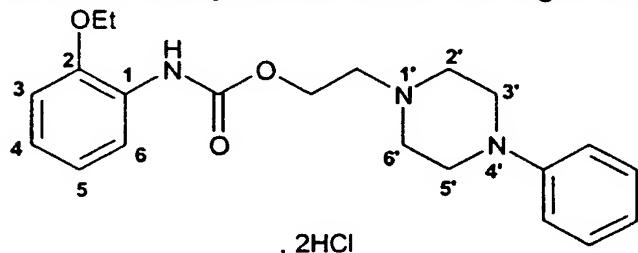
MS : 398,58 (MH^+)

pureté HPLC : 92%

5.

Exemple 15 : 2-(4-phénylpipérazino)éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 90

Selon le mode opératoire décrit à l' exemple 16, la réaction entre 0,8 g (2,8 mmol) de 2-bromoéthyle N-(2-éthoxyphényl)carbamate, 1 ml (5,6 mmol, 2 éq) de DIEA et 0,5 ml (3,1 mmol, 1,1 éq) de 1-phénylpipérazine dans 7 ml d'acétonitrile anhydre conduit, après 10 traitement, à une huile jaune que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour donner 0,47 g d'une huile incolore qui est conservée sous sa forme chlorhydrate. On obtient 485 mg d'une poudre blanche (rdt 39%).



$C_{21}H_{27}N_3O_3 \cdot 2HCl$
 $M = 406,02 \text{ g/mol}$
 $F = 150-154^\circ C$

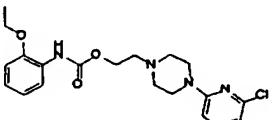
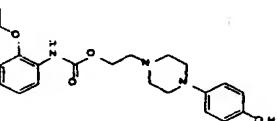
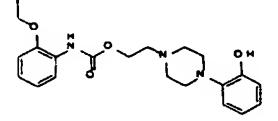
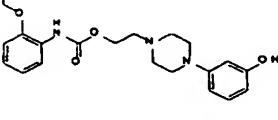
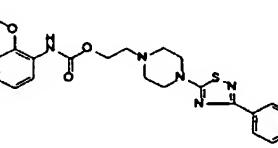
RMN 1H base ($CDCl_3$) δ (ppm) : 8,10 (dd, $J_o = 6 \text{ Hz}$, $J_m = 3 \text{ Hz}$, 1H, $CH_{(6)}$); 7,34 - 7,22 (m, 3H, $CH_{(3)}$, $CH_{(4)}$, $CH_{(5)}$); 7,01 - 6,82 (m, 6H, NH, ArH); 4,35 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O); 15 4,07 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 3,25 - 3,20 (m, 4H, $CH_{2(3')}$, $CH_{2(5')}$); 2,78 - 2,67 (m, 6H, CH_2N , $CH_{2(2')}$, $CH_{2(6')}$); 1,43 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH_3).

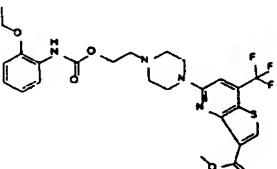
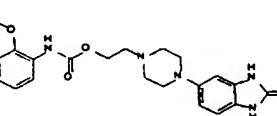
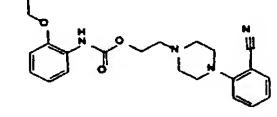
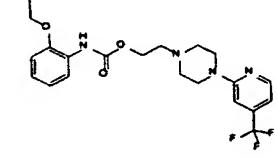
Analyse élémentaire :

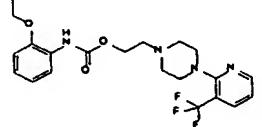
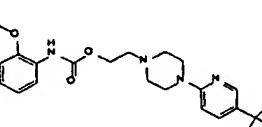
	Calc.(0,3H ₂)	Exp.
% C	56,25	56,28
% H	6,66	6,66
% N	9,37	9,14

Exemple 16 : Résultats biologiques :

n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
91		415,56	2	90	1,87	416,18	M+1
92		384,48	1,9	95	1,4	385,09	M+1
93		395,46	2,1	69	1,67	396,1	M+1
94		445,56	1,3	73	2,05	446,25	M+1
95		532,43	1,9	92	1,83	532,17	M+1

n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
96		404,90	2	94	1,83	405,1	M+1
97		385,46	3,1	100	1,57	386,1	M+1
98		385,46	2,2	93	1,69	386,1	M+1
99		385,46	1,5	81	1,64	386,1	M+1
100		453,56	2	85	1,91	454,1	M+1

n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
101		552,57	2,6	87	1,99	553,1	M+1
102		425,49	1,1	100	1,52	426,1	M+1
103		394,47	2,1	93	1,76	395,1	M+1
104		438,45	2,9	83	1,87	439,2	M+1

n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
105		438,45	2,4	97	1,8	439,2	M+1
106		438,45	2,4	86	1,88	439,2	M+1

n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
107		472,89	2,3	94	1,95	473,1	M+1
108		488,51	2,7	83	1,91	489,1	M+1
109		438,50	2,6	88	1,69	439,1	M+1
110		396,45	2	91	1,65	397,1	M+1
111		427,53	2,5	81	1,59	428,1	M+1

5

n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
112		408,5	2,7	82	1,74	409,2	M+1
113		481,5	2,4	91	1,87	482,1	M+1
114		535,5	2,5	89	2,01	536,2	M+1
115		502,5	3	80	1,97	503,2	M+1
116		534,5	2,5	82	2,11	535,3	M+1

5

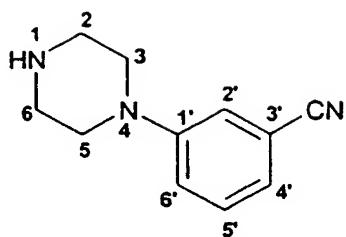
n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
117		499,5	1,7	68	1,65	500,1	M+1
118		415,4	1,9	82	1,73	416,1	M+1

10

Carbamates dérivés de la 2-éthoxyaniline

3-pipérazinobenzonitrile

- 15 Dans 3 ml de DMSO sont dissous 6,7 g (77,66 mmol, 5,5 éq) de pipérazine. On ajoute alors 1,5 ml (14,12 mmol) de 3-fluorobenzonitrile. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 60h. Après refroidissement à température ambiante, on verse le milieu réactionnel sur 126 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et le filtrat est extrait par Et₂O. Après séchage (MgSO₄) et concentration sous vide le brut est purifié par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 1,39 g du composé attendu sous forme d'une huile jaune-pâle (rdt 52%).
- 20

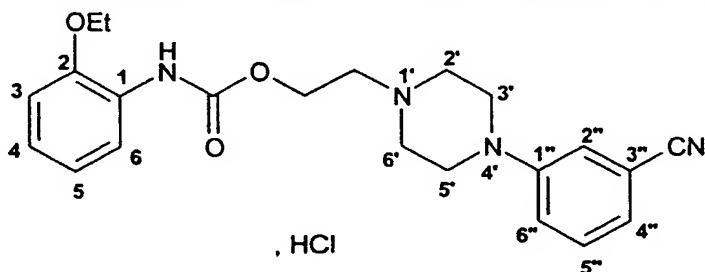


C₁₁H₁₃N₃
M = 187,27 g/mol

RMN ¹H base (CDCl₃) δ (ppm) : 7,38 – 7,28 (m, 1H, ArH); 7,17 – 7,04 (m, 3H, ArH); 3,24 – 3,12 (m, 4H, CH₂₍₃₎, CH₂₍₅₎); 3,09 - 2,97 (m, 4H, CH₂₍₂₎, CH₂₍₆₎).

2-[4-(3-benzonitrile)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 119

- 5 La réaction entre 2,37 g (8,25 mmol) de 2-bromoéthyle N-(2-éthoxyphényl)carbamate, 1,4 ml (8,25 mmol, 1 éq) de DIEA et 1,4 g (7,42 mmol, 0,9 éq) de 1-(3-benzonitrile)phénylpipérazine et quelques cristaux de KI dans 15 ml de DMF conduit, après traitement (lavage du milieu repris dans AcOEt par une solution saturée en NaCl), à une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour donner un mélange purifié à nouveau par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Le produit est une huile incolore qui est conservée sous sa forme chlorhydrate. On obtient 320 mg d'une poudre blanche (rdt 10%).
- 10



C₂₂H₂₆N₄O₃.HCl
M = 430,94 g/mol

- RMN ¹H base (CDCl₃) δ (ppm) :** 8,10 (dd, J_o = 6 Hz, J_m = 3 Hz, 1H, CH₍₆₎); 7,41 – 7,22; 7,18 – 6,76 (m, 8H, NH, ArH); 4,36 (t, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂); 3,33 - 3,19 (m, 4H, CH_{2(3')}, CH_{2(5')}); 2,78 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂N); 2,77 - 2,64 (m, 4H, CH_{2(2')}, CH_{2(6')}); 1,45 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₃).
- 15

- RMN ¹³C (CD₃OD) δ (ppm) :** 154,6 (CO₂); 151,4 (C_{1'}); 150,9 (C₂); 131,5 (C_{5''}); 128,2 (C₁); 125,4 (C_{4''}); 125,3 (1C, C_{2''}– C_{6''}); 125,1 (1C, C_{2''}– C_{6''}); 122,1 (C₄); 121,6 (C₆); 120,3 (C₅); 119,9 (CN); 114,2 (C_{3''}); 112,8 (C₃); 65,4 (CH₂O); 59,6 (CH₂O); 57,0 (CH₂N); 53,2 (2C, C_{2'}, C_{6'}); 46,8 (2C, C_{3'}, C_{5'}); 15,1 (CH₃).
- 20

Analyse élémentaire :

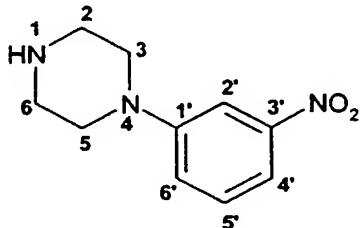
	Calc.(1H ₂ O)	Exp.
% C	58,85	58,79
% H	6,51	6,53
% N	12,47	12,12

1-(3-nitrophényl)pipérazine

Dans 50 ml de DMSO sont dissous 28,4 g (0,33 mol, 5,5 éq) de pipérazine. On ajoute alors 6,4 ml (60 mmol) de 2-fluoronitrobenzène. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 60h.

Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel sur 530 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et le filtrat est extrait par Et₂O. Après séchage (MgSO₄) et concentration sous vide le brut est purifié par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 8,04 g du composé attendu sous forme d'une huile orange qui cristallise à température ambiante (rdt 65%).

5



C₁₀H₁₃N₃O₂
M = 207,26 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,70 (t, J_m = 2 Hz, 1H, CH_(2')); 7,64 (ddd, J_o = 8 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,6 Hz, 1H, CH_(4')); 7,36 (t, J_o = 8 Hz, 1H, CH_(5')), 7,17 (ddd, J_o = 8 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,6 Hz, 1H, CH_(6')); 3,30 - 3,18 (m, 4H, CH₂₍₃₎, CH₂₍₅₎); 3,09 - 2,97 (m, 4H, CH₂₍₂₎, CH₂₍₆₎).

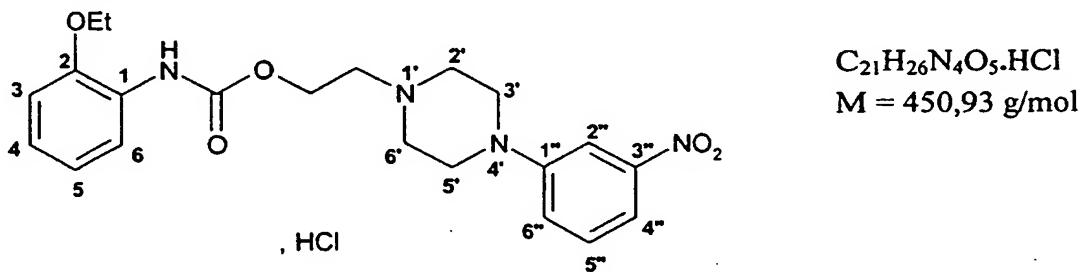
10

2-[4-(3-nitrophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate **120**

La réaction entre 0,47 g (1,62 mmol) de 2-bromoéthyle N-(2-éthoxyphényl)carbamate **28**, 282 µl (1,62 mmol, 1 éq) de DIEA et 0,42 g (1,46 mmol, 0,9 éq) de 1-(3-nitro)phénylpipérazine et quelques cristaux de KI dans 5 ml de DMF conduit, après traitement, à une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour donner un mélange purifié à nouveau par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Le produit est une huile orange qui est conservée sous sa forme chlorhydrate. On obtient 384 mg d'un solide orangé (rdt 58%).

15

20



C₂₁H₂₆N₄O₅.HCl
M = 450,93 g/mol

RMN ¹H base (CDCl₃) δ (ppm) : 8,10 (dd, J_o = 6 Hz, J_m = 3 Hz, 1H, CH₍₆₎); 7,70 (t, J_m = 2 Hz, 1H, CH_(2'')); 7,64 (ddd, J_o = 8,2 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,8 Hz, 1H, CH_(4'')); 7,36 (t, J_o = 8,2 Hz, 1H, CH_(5'')), 7,30 (sl, 1H, NH); 7,17 (ddd, J_o = 8,2 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,8 Hz, 1H, CH_(6'')); 7,03 - 6,80 (m, 3H, CH₍₃₎, CH₍₄₎, CH₍₅₎); 4,35 (t, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂); 3,56 - 3,26 (m, 4H, CH_{2(3')}, CH_{2(5')}); 2,77 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂N); 2,75 - 2,64 (m, 4H, CH_{2(2')}, CH_{2(6'')}); 1,45 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₃).

25

RMN ¹³C base (CDCl₃) δ (ppm) : 153,2 (CO₂); 151,7 (C_{1''}); 149,2 (C_{3''}); 146,8 (C₂); 129,5 (C_{5''}); 127,5 (C₁); 122,7 (2C, C₄, C_{4'')}; 120,9 (C₆); 118,2 (C₅); 113,5 (C_{6'')}; 110,8 (C₃);

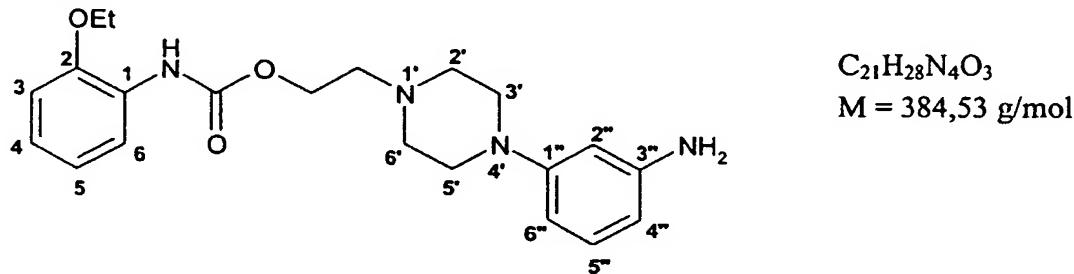
109,5 ($C_{2''}$); 64,0 ($\underline{CH_2O}$); 61,9 ($\underline{CH_2O}$); 56,9 ($\underline{CH_2N}$); 52,9 (2C, C_2' , C_6'); 48,2 (2C, C_3' , C_5'); 14,8 ($\underline{CH_3}$).

Analyse élémentaire :

	Calc.(3/4H ₂)	Exp.
% C	54,30	54,31
% H	6,18	6,30
% N	12,06	11,81

2-[4-(3-aminophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 121

- 5 On dissout dans 40 ml de méthanol 1,08 g (2,60 mmol) de dérivé nitro. On ajoute alors une pointe de spatule de Nickel de Raney, place sous atmosphère d'hydrogène et laisse agiter à température ambiante. On suit l'évolution de la réaction par CCM (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2). Au bout de 30 mn on observe une décoloration du milieu réactionnel. Le mélange est alors filtré sur célite et le filtrat concentré sous pression réduite. Le brut est
10 repris dans de l'éther, extrait avec une solution aqueuse d'HCl 1M. La phase aqueuse extraite est ensuite ajustée à pH basique par ajout de K₂CO₃ puis extraite par AcOEt. Après séchage (Na₂SO₄) et évaporation de la phase organique on obtient 0,8 g d'un solide jaune pur (rdt 80%).



- 15 **RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) :** 8,09 (dd, $J_o = 6 \text{ Hz}$, $J_m = 3 \text{ Hz}$, 1H, CH₍₆₎); 7,31 (sl, 1H, NH);
7,10 – 6,79 (m, 4H, CH₍₃₎, CH₍₄₎, CH₍₅₎, ArH); 6,39 – 6,17 (m, 3H, ArH); 4,35 (t, $J = 6 \text{ Hz}$,
2H, OCH₂); 4,09 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH₂); 3,59 (sl, 2H, NH₂); 3,25 - 3,14 (m, 4H, CH_{2(3')},
CH_{2(5')}); 2,76 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, CH_{2N}); 2,70 - 2,60 (m, 4H, CH_{2(2')}, CH_{2(6')}); 1,45 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH₃).

- 20 **RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) :** 153,4 (CO₂); 152,5 (C_{1''}); 147,3 (C_{3''}); 146,9 (C₂); 129,9
(C_{5''}); 127,7 (C₁); 122,7 (C₄); 120,9 (C₆); 118,3 (C₅); 110,9 (C₃); 107,0 (C_{4'}); 106,9 (C_{6'});
102,9 (C_{2''}); 64,0 ($\underline{CH_2O}$); 62,0 ($\underline{CH_2O}$); 57,0 ($\underline{CH_2N}$); 53,4 (2C, C_{2'}, C_{6'}); 48,8 (2C, C_{3'},
C_{5'}); 14,8 ($\underline{CH_3}$).

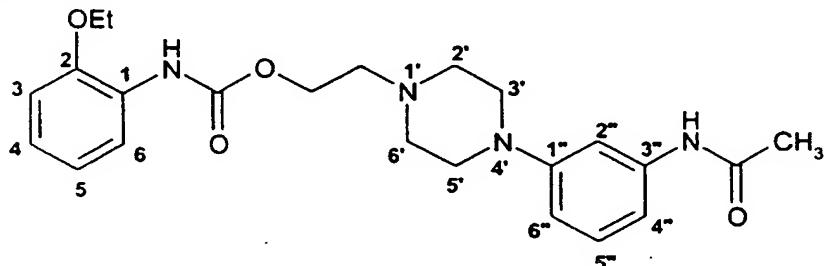
Analyse élémentaire :

	Calc.(1/4H ₂)	Exp.
% C	64,84	64,93
% H	7,38	7,37
% N	14,40	14,23

2-{4-[3-(acétylamino)phényl]pipérazino}éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 122

- 25 A un mélange de 77 mg (0,2 mmol) de dérivé 2-[4-(3-aminophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate et 44,6 µl (0,32 mmol, 1,6 éq) de TEA dans 5 ml de THF on

ajoute 71 µl (0,3 mmol, 1,5 éq) de chlorure d'acétyle. On laisse agiter à température ambiante pendant une vingtaine d'heures. On ajoute alors H₂O et extrait la phase aqueuse par CH₂Cl₂. Après séchage (Na₂SO₄) et concentration sous vide on obtient un solide blanc qui est purifié par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂/iPrOH 9:1) pour donner 36 mg du produit attendu sous forme d'un huile brune (rdt 43%).



C₂₃H₃₀N₄O₄
M = 426,51 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,08 (dd, J_o = 6 Hz, J_m = 3 Hz, 1H, CH₍₆₎); 7,41 (sl, 1H, NH); 7,31 (sl, 1H, NH); 7,16 (t, J = 8,2 Hz, 1H, ArH); 7,04 – 6,79 (m, 5H, ArH); 6,72 – 6,59 (m, 1H, ArH); 4,34 (t, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂); 3,30 - 3,10 (m, 4H, CH_{2(3')}, CH_{2(5')}); 2,75 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂N); 2,70 - 2,59 (m, 4H, CH_{2(2')}, CH_{2(6')}); 2,13 (s, 3H, CH₃); 1,45 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 162,8 (CO); 153,3 (CO₂); 151,8 (C_{1''}); 146,9 (C₂); 138,8 (C_{3''}); 129,3 (C_{5''}); 127,5 (C₁); 122,7 (C₄); 120,8 (C₆); 118,2 (C₅); 111,7 (2C, C_{4'}, C_{6''}); 110,8 (C₃); 107,5 (C_{2''}); 64,0 (CH₂O); 61,9 (CH₂O); 56,9 (CH₂N); 53,2 (2C, C_{2'}, C_{6'}); 48,6 (2C, C_{3'}, C_{5'}); 24,5 (CH₃); 14,8 (CH₃).

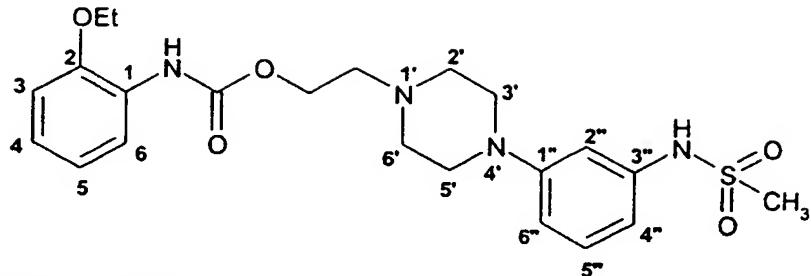
HPLC : t = 1,51 mn

MS : 427,55 (MH⁺)

Pureté HPLC : 100%

2-{4-[3-(méthylsulfonylamino)phényl]pipérazino}éthyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate
123

A un mélange de 77 mg (0,2 mmol) de dérivé 2-[4-(3-aminophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényle)carbamate et 56 µl (0,4 mmol, 2 éq) de TEA dans 5 ml de THF on ajoute 31 µl (0,4 mmol, 2 éq) de chlorure de méthyle. On laisse agiter à température ambiante pendant une vingtaine d'heures. On concentre alors sous pression réduite, ajoute H₂O et extrait la phase aqueuse par CH₂Cl₂. Après séchage (Na₂SO₄) et concentration de la phase organique on obtient une huile brune que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant AcOEt/ éther de pétrole 8:2) pour donner 61 mg du produit attendu sous forme d'un huile brune (rdt 66%).



$C_{22}H_{30}N_4SO_5$
 $M = 462,63 \text{ g/mol}$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 8,08 (dd, $J_o = 6$ Hz, $J_m = 3$ Hz, 1H, $CH_{(6)}$); 7,31 (sl, 1H, NH); 7,20 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, ArH); 7,06 – 6,58 (m, 6H, ArH); 6,50 (sl, 1H, NH); 4,35 (t, $J = 6$ Hz, 2H, OCH_2); 4,09 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 3,34 - 3,17 (m, 4H, $CH_{2(3')}$, $CH_{2(5')}$); 2,99 (s, 3H, CH_3); 2,78 (t, 2H CH_2N); 2,70 - 2,60 (m, 4H, $CH_{2(2')}$, $CH_{2(6')}$); 1,45 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_3).
5

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 156,8 (CO_2); 152,3 ($C_{1''}$); 146,9 (C_2); 137,8 ($C_{3''}$); 130,1 ($C_{5''}$); 127,6 (C_1); 122,7 (C_4); 120,9 (C_6); 118,3 (C_5); 112,8 (1C, $C_{4''}$ - C_6''); 111,3 (1C, $C_{4''}$ - C_6''); 110,9 (C_3); 107,8 ($C_{2''}$); 64,1 (CH_2O); 62,0 (CH_2O); 57,0 (CH_2N); 53,2 (2C, $C_{2'}$, C_6'); 48,5 (2C, $C_{3'}$, C_5'); 39,1 (CH_3); 14,7 (CH_3).
10

HPLC : $t = 1,55$ mn

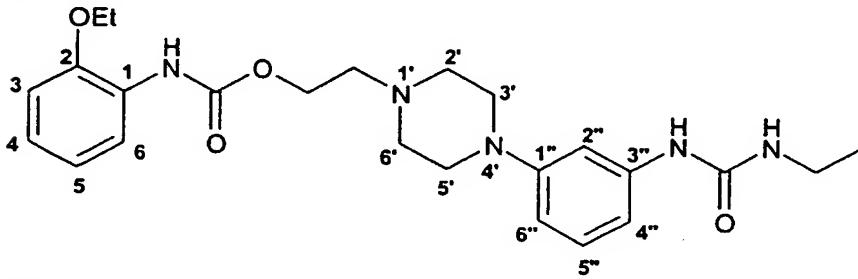
MS : 463,49 (MH^+)

Pureté HPLC : 93%

**2-[4-(3-{[(éthylamino)carbonyl]amino}phényl)pipérazino]éthyl
N-(2-éthoxyphényl)carbamate 124**

N-(2-

On dilue dans 5 ml de CH_2Cl_2 120 μl (1,5 mmol, 3 éq) d'éthylisocyanate. On ajoute alors 192 mg de 2-[4-(3-aminophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate dissous dans 5 ml de CH_2Cl_2 et on laisse évoluer à reflux 18h00 puis à température ambiante environ 60h. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite, repris dans 4 ml de CH_2Cl_2 et mis en réaction avec de la résine méthylisocyanate (0,5 mmol, 1éq) pendant 24h à TA. Après filtration de la résine, le filtrat est évaporé pour donner une huile jaune qui cristallise à température ambiante. On obtient 149 mg du composé attendu pur (rdt 65%).
20



$C_{24}H_{33}N_5O_4$
 $M = 455,62 \text{ g/mol}$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 8,07 (dd, $J_o = 6$ Hz, $J_m = 3$ Hz, 1H, $CH_{(6)}$); 7,48 (sl, 1H, NH); 7,36 (sl, 1H, NH); 7,30 – 6,42 (m, 7H, ArH); 5,60 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H, NH); 4,33 (t, $J = 6$ Hz, 2H, OCH_2); 4,08 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 3,33 - 3,06 (m, 6H, $CH_{2(3')}$, $CH_{2(5')}$, CH_2);
25

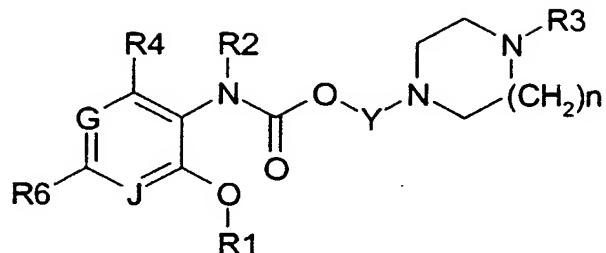
2,75 (t, 2H, J = 6Hz CH₂N); 2,70 - 2,54 (m, 4H, CH_{2(2')}, CH_{2(6')}); 1,44 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₃); 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 156,6 (CO); 153,3 (CO₂); 151,6 (C_{1'}); 147,0 (C₂); 140,3 (C_{3''}); 129,3 (C_{5'''}); 127,4 (C₁); 122,9 (C₄); 120,8 (C₆); 118,3 (C₅); 110,9 (2C, C_{4''}, C_{6'''});

5 110,0 (C₃); 107,2 (C_{2''}); 64,0 (CH₂O); 61,7 (CH₂O); 56,8 (CH₂N); 53,1 (2C, C_{2'}, C_{6'}); 48,4 (2C, C_{3'}, C_{5'}); 34,7 (CH₂); 15,3 (CH₃); 14,7 (CH₃).

REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale (I) :



5 Formule (I)

dans laquelle :

- R₁ représente un groupement alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur,
- R₂ représente l'atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
- 10 - R₃ représente un groupement aryle ou un hétérocycle, choisi parmi phényl, naphtyl, thiényl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pirazinyl, ce groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogène, alkoxy, cyano, hydroxy, nitro, alkyl, halogénoalkyl, alkylthio, -NHR₈, -NHCOOR₈, -NHSO₂R₈, -NHCONR₈R₉
- 15 - Y représente une liaison ou une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- J représente un groupement C-R₇ ou l'atome d'azote,
- G représente un groupement C-R₅ ou l'atome d'azote,
- R₄, R₅, R₆ et R₇ pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome 20 d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyle, alkylsulfoxide, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyle, alkylamino ou dialkylamino,
- R₈ et R₉ représentent l'atome d'hydrogène, un groupement aryle ou un groupement alkyle inférieur,
- 25 - ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR₁ et R₇ et/ou les groupements R₆ et R₇ et/ou les groupements R₆ et R₅ et/ou les groupements R₅ et R₄ peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non,
- n est 1 ou 2,

lesdits groupes alkyle, alkylène, aryle, arylalkyle, hétérocycle et carboxyalkyle, ainsi que le cycle, pouvant être substitués ou non,

5 à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle :

- Y représente un radical 1-(méthoxyméthyl)éthyl ou 2-hydroxypropyl, R₃ représente un groupe phényl ou 2-methoxyphényl, lorsque R₁ représente un groupement alkyle inférieur, R₂, R₄ et R₆ représentent un atome d'hydrogène, G et J représentent un groupement CH et n est égal à 1,

10

ainsi que ses sels.

2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle R₁ représente
15 un groupement méthyle ou éthyle.

3. Composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 et 2, dans laquelle R₃ représente un hétérocycle à 6 atomes, choisi parmi pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pirazinyl, ce groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes
20 choisis parmi halogène, alkoxy, cyano, hydroxy, nitro, alkyl, halogénoalkyl, alkylthio, -NHR₈, -NHCOR₈, -NSO₂R₈, -NHCONR₈R₉.

4. Composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 2, dans laquelle R₃ représente un groupement phényle éventuellement substitué.

25

5. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle et R₃ représente un groupement phényle éventuellement substitué.

30 6. Composé choisi parmi :

2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate

2-[4-(3-méthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate

2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate

2-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate

35 3-[4-(4-fluorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate

3-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
3-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
3-[4-(4-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
5 3-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
3-[4-(6-méthyl-3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
2-(4-phénylpipérazino)éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
10 2-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
2-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
ainsi que leurs sels.

15 7. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 6.

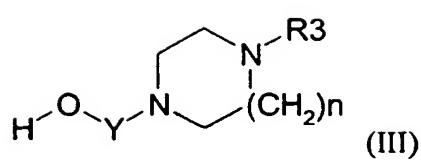
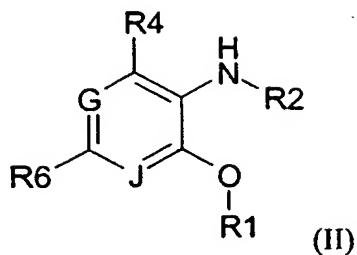
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, pour le traitement ou la prophylaxie des maladies dans lesquelles le récepteur 5-HT4 est impliqué.

20 9. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, pour le traitement ou la prophylaxie de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques ou d'affections génito-urinaires.

25 10. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la mise en œuvre d'une méthode de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou animal.

30 11. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement thérapeutique ou préventif de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques ou d'affections génito-urinaires.

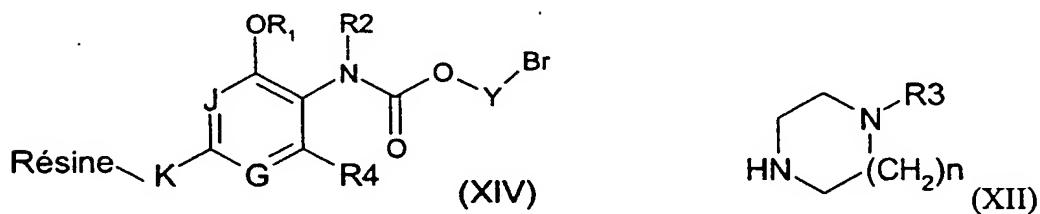
35 12. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) :



5 dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y, J, G et n ont la même signification que
dans la revendication 1, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, de préférence le
système (Boc)₂O/DMAP, et on récupère le produit obtenu.

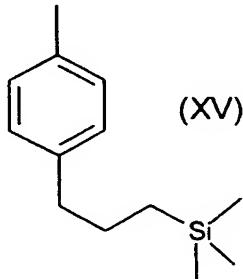
13. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé
en ce que l'on fait réagir un produit de formule (XIV) avec un produit de formule (XII) :

10



15 dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, Y, E, J, G et n ont la même signification que
dans la revendication 1 et K est un groupe espaceur, en présence de DIEA, et en ce que
l'on libère le produit obtenu par clivage chimique.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le groupe espaceur K répond à
la formule (XV) ci-dessous :



20

15. Procédé selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation du composé de formule (XIV) selon le schéma réactionnel présenté sur la figure 5.
- 5 16. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) dans lesquelles les groupes R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, dans un système CXCl₂/pyridine, et on récupère le produit obtenu.
- 10 17. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (XVI) et un produit de formule (XVII), dans lesquelles les groupes R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, et on récupère le produit obtenu.
- 15 18. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (XVIII) dans lesquelles les groupes R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, et on récupère le produit obtenu.

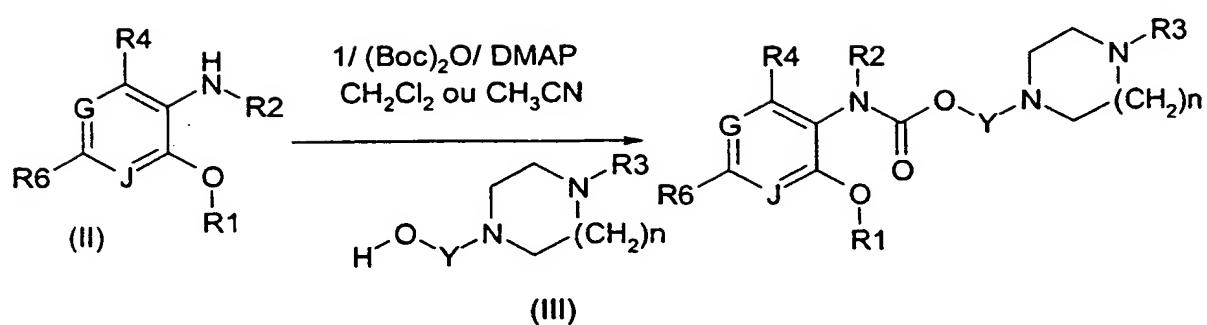


Figure 1

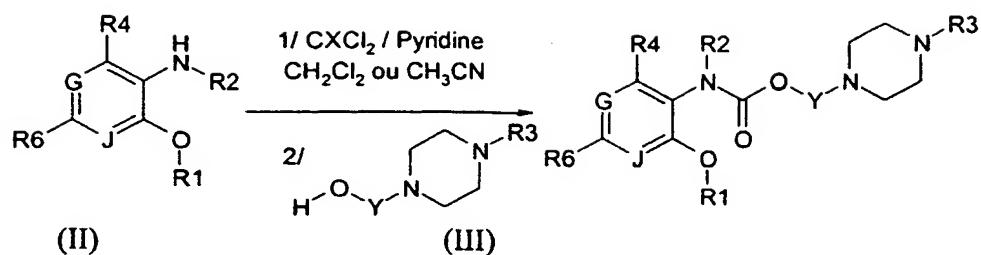


Figure 2

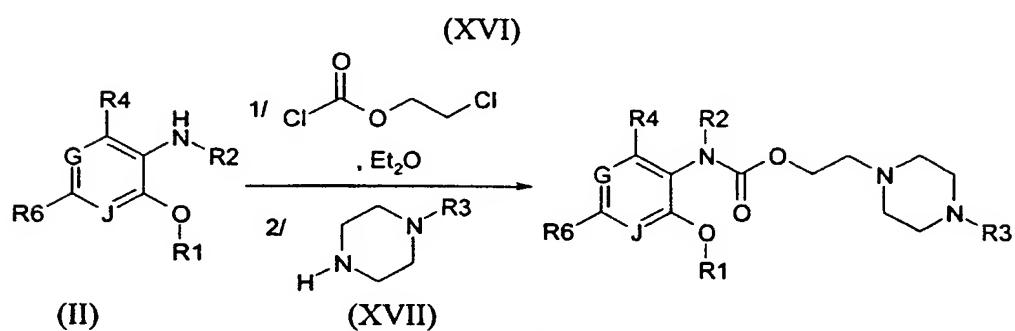


Figure 3

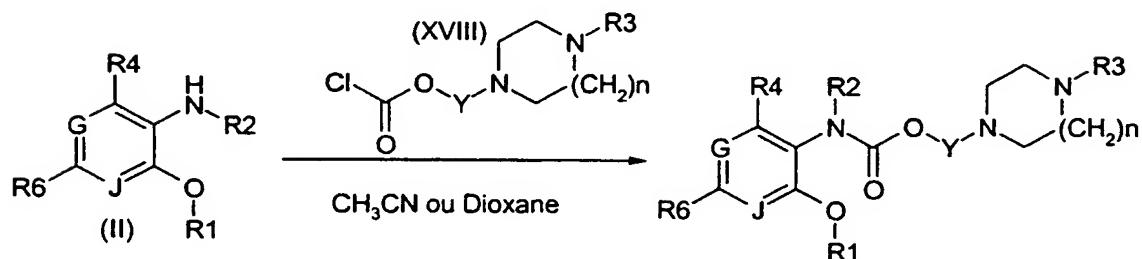


Figure 4

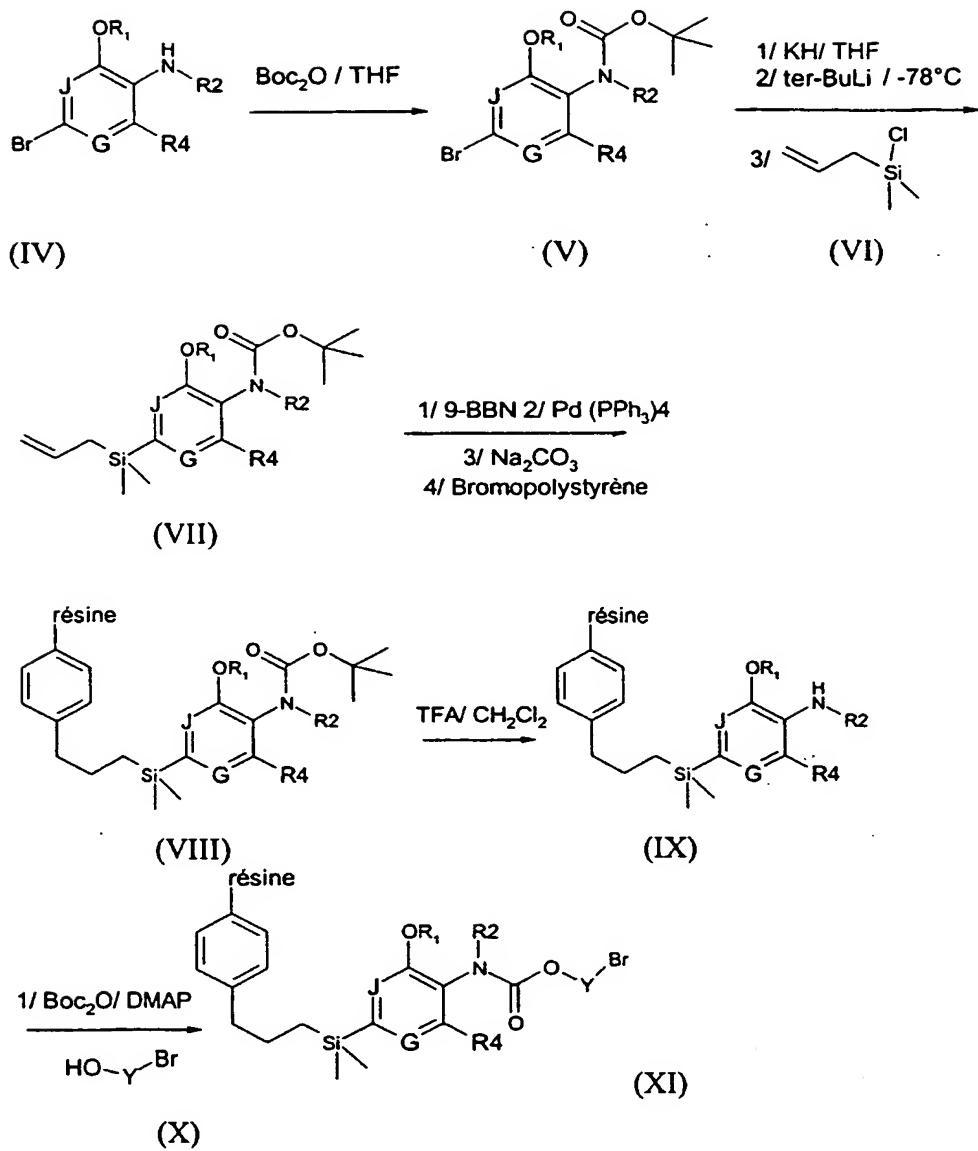


Figure 5

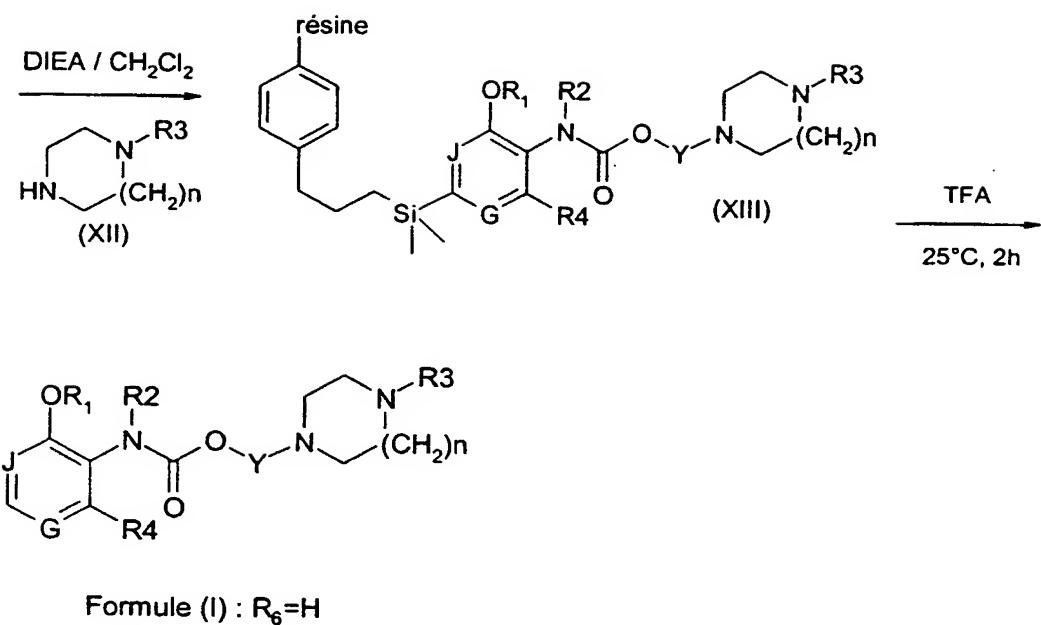


Figure 5 (Suite)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP02/00668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07D295/08	C07D403/04	C07D401/04	A61K31/445	A61K31/495
	C07D295/14	C07D295/12	C07D213/74	C07D213/79	C07D213/84
	C07D237/20	C07D239/42	C07D241/20	C07D285/10	C07D333/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 605 896 A (TESTA RODOLFO ET AL) 25 February 1997 (1997-02-25) column 128; example 166 ---	1,4,7, 9-11 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

25 July 2002

02/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No.
WFR 02/00668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 // (C07D403/04, 241:00, 237:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SEDLAROVÁ, E. ET AL: "Studies of physicochemical properties of compounds from the group of 1-(4-phenyl-1-piperazinyl)-3-methoxy-2-propyl 2- and 3-alkoxyphenylcarbamate esters" retrieved from STN Database accession no. 131:228467 CA XP002172832 abrégé; RNs 243975-55-5, 243975-56-6, 243975-57-7, 243975-58-8 exclus & CESKA A SLOVENSKA FARMACIE (1999), 48(4), 170-174, 1999,</p> <p>----</p> <p>-/-</p>	1-18

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

25 July 2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00668

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CERNUSKOVA, LUCIA ET AL: "3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-2-hydroxy-1-propyl esters of alkoxyphenylcarbamic acids and method for their preparation" retrieved from STN Database accession no. 126:277497 XP002172836 abrégé; RNs 165133-91-5, 165133-92-6, 189011-91-4 exclus & SK 278 216 B (FARMACEUTICKA FAKULTA UK, SLOVAKIA) 3 April 1996 (1996-04-03) ---	1-18
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SEGINKO, J. ET AL: "Ca-antagonistic activity of some 1,4-piperazine derivatives" retrieved from STN Database accession no. 123:74205 XP002172839 abrégé; RNs 165133-91-5, 165133-92-6, 165133-93-7 exclus & PHARMAZIE (1995), 50(5), 368-9 ,	1-18
Y	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CERNUSKOVA, LUCIA ET AL: "3-(4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-2-hydroxy-1-propyl esters of alkoxyphenylcarbamic acids and method for their preparation" retrieved from STN Database accession no. 126:277496 XP002172837 abrégé; RNs 189011-29-8, 189011-30-1, 189011-31-2 exclus & SK 278 217 B (FARMACEUTICKA FAKULTA UK, SLOVAKIA) 3 April 1996 (1996-04-03) ---	1-18
Y	WO 95 31449 A (SANOFI SA ;MIDY SPA (IT); LANGLOIS MICHEL (FR); GUZZI UMBERTO (IT)) 23 November 1995 (1995-11-23) abstract; examples 6,7,33,34 ---	1-18
Y	WO 93 10742 A (NOVONORDISK AS) 10 June 1993 (1993-06-10) examples 17,18 ---	1-18
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No.
PCT/FR 02/00668

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93 20071 A (GLAXO GROUP LTD ;OXFORD ALEXANDER WILLIAM (GB)) 14 October 1993 (1993-10-14) page 9 ---	1-18
Y	EP 0 972 773 A (GLAXO GROUP LTD) 19 January 2000 (2000-01-19) page 6, line 34 ---	1-18
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SOULIER, JEAN-LOUIS ET AL: "Arylcarbamate Derivatives of 1-Piperidineethanol as Potent Ligands for 5-HT4 Receptors" retrieved from STN Database accession no. 127:272 XP002172873 abrégé; RN 190181-41-0 & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1997), 40(11), 1755-1761 , ---	1-18
A	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DUBEY, MRIDULA ET AL: "Derivatives of N-aryl-N-aminopiperazines as potential cardiovascular agents" retrieved from STN Database accession no. 96:28278 XP002172847 abrégé; RN 80402-07-9, 80402-16-0 & POL. J. PHARMACOL. PHARM. (1981), 33(3), 349-57 , ---	1-18
A	WO 93 03725 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 4 March 1993 (1993-03-04) abstract; claims ---	1-18
A	WO 95 25100 A (SANOFI SA) 21 September 1995 (1995-09-21) abstract; claims -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP92/00668

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5605896	A	25-02-1997		IT 1254469 B US 5474994 A AU 660067 B2 AU 3377393 A AU 3629693 A BG 61946 B1 BG 98990 A CA 2090156 A1 CZ 9402059 A3 EE 3177 B1 EG 20333 A WO 9317007 A1 EP 0558245 A1 FI 943876 A HR 930210 A1 HU 72448 A2 IL 104824 A JP 6009606 A LT 3038 B LV 10099 A , B MX 9300977 A1 NO 943140 A NZ 245995 A PL 175556 B1 RO 112111 B RU 2128656 C1 SG 65570 A1 SI 9300094 A SK 100794 A3 TW 382628 B US 5403842 A ZA 9301278 A CN 1079738 A , B		25-09-1995 12-12-1995 08-06-1995 26-08-1993 13-09-1993 30-10-1998 31-05-1995 26-08-1993 15-02-1995 15-04-1999 31-10-1998 02-09-1993 01-09-1993 23-08-1994 30-06-1995 29-04-1996 22-12-1999 18-01-1994 25-09-1994 10-05-1994 01-12-1993 25-08-1994 27-09-1994 29-01-1999 30-05-1997 10-04-1999 22-06-1999 30-09-1993 12-04-1995 21-02-2000 04-04-1995 18-11-1993 22-12-1993
SK 278216	B	10-05-1995	SK	81493 A3		10-05-1995
SK 278217	B	08-03-1995	SK	81593 A3		08-03-1995
WO 9531449	A	23-11-1995	EP AU WO	0683161 A1 2618995 A 9531449 A1		22-11-1995 05-12-1995 23-11-1995
WO 9310742	A	10-06-1993	AU AU CA WO EP IL JP NO NZ FI US	672182 B2 3081792 A 2117304 A1 9310742 A2 0679085 A1 103845 A 7502268 T 941965 A 245260 A 942468 A 5378714 A		26-09-1996 28-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 02-11-1995 18-02-1997 09-03-1995 26-07-1994 27-06-1995 26-05-1994 03-01-1995
WO 9320071	A	14-10-1993	AT AU CA CN	188697 T 3949793 A 2133083 A1 1081677 A		15-01-2000 08-11-1993 14-10-1993 09-02-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/00668

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9320071	A	CZ 9402368 A3 DE 69327583 D1 DE 69327583 T2 DK 640081 T3 WO 9320071 A1 EP 0640081 A1 EP 0972773 A1 ES 2141763 T3 FI 944513 A GR 3032877 T3 HU 72321 A2 JP 3236298 B2 JP 7505868 T MX 9301837 A1 NO 943631 A NZ 251687 A PT 640081 T SK 116394 A3 US 5618827 A ZA 9302306 A	13-09-1995 17-02-2000 31-05-2000 19-06-2000 14-10-1993 01-03-1995 19-01-2000 01-04-2000 29-11-1994 31-07-2000 29-04-1996 10-12-2001 29-06-1995 28-02-1994 29-11-1994 21-12-1995 31-05-2000 12-04-1995 08-04-1997 30-09-1994
EP 0972773	A 19-01-2000	EP 0972773 A1 AT 188697 T AU 3949793 A CA 2133083 A1 CN 1081677 A CZ 9402368 A3 DE 69327583 D1 DE 69327583 T2 DK 640081 T3 WO 9320071 A1 EP 0640081 A1 ES 2141763 T3 FI 944513 A GR 3032877 T3 HU 72321 A2 JP 3236298 B2 JP 7505868 T MX 9301837 A1 NO 943631 A NZ 251687 A PT 640081 T SK 116394 A3 US 5618827 A ZA 9302306 A	19-01-2000 15-01-2000 08-11-1993 14-10-1993 09-02-1994 13-09-1995 17-02-2000 31-05-2000 19-06-2000 14-10-1993 01-03-1995 01-04-2000 29-11-1994 31-07-2000 29-04-1996 10-12-2001 29-06-1995 28-02-1994 29-11-1994 21-12-1995 31-05-2000 12-04-1995 08-04-1997 30-09-1994
WO 9303725	A 04-03-1993	AU 2435092 A AU 5194496 A CA 2116024 A1 EP 0600955 A1 WO 9303725 A1 JP 6510283 T MX 9204786 A1 NZ 243993 A PT 100785 A ZA 9206208 A AP 373 A AT 182591 T	16-03-1993 18-07-1996 04-03-1993 15-06-1994 04-03-1993 17-11-1994 01-04-1993 26-10-1994 29-04-1994 24-05-1993 07-12-1994 15-08-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00668

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date	
WO 9303725	A		AU 668102 B2 AU 2541892 A AU 691430 B2 AU 6073596 A BR 9206599 A CA 2118812 A1 CN 1073173 A ,B CZ 9400560 A3 DE 69229674 D1 DE 69229674 T2 DK 604494 T3 EP 0604494 A1 ES 2135414 T3 FI 941178 A WO 9305038 A1 GR 3031462 T3 HU 70154 A2 IL 103138 A JP 6510537 T JP 3294611 B2 MX 9205204 A1 NO 940874 A NZ 244282 A PT 100855 A ,B RU 2124512 C1 SG 49153 A1 SK 30294 A3 US 5580885 A		26-04-1996 05-04-1993 14-05-1998 03-10-1996 08-11-1994 18-03-1993 16-06-1993 13-07-1994 02-09-1999 06-04-2000 29-11-1999 06-07-1994 01-11-1999 11-03-1994 18-03-1993 31-01-2000 28-09-1995 09-05-1999 24-11-1994 24-06-2002 31-01-1994 11-03-1994 28-08-1995 30-11-1993 10-01-1999 18-05-1998 07-12-1994 03-12-1996	26-04-1996 05-04-1993 14-05-1998 03-10-1996 08-11-1994 18-03-1993 16-06-1993 13-07-1994 02-09-1999 06-04-2000 29-11-1999 06-07-1994 01-11-1999 11-03-1994 18-03-1993 31-01-2000 28-09-1995 09-05-1999 24-11-1994 24-06-2002 31-01-1994 11-03-1994 28-08-1995 30-11-1993 10-01-1999 18-05-1998 07-12-1994 03-12-1996
WO 9525100	A	21-09-1995	FR 2717174 A1 AU 2075295 A WO 9525100 A1		15-09-1995 03-10-1995 21-09-1995	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

FR FR 02/00668

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7	C07D295/08	C07D403/04	C07D401/04	A61K31/445	A61K31/495
	C07D295/14	C07D295/12	C07D213/74	C07D213/79	C07D213/84
	C07D237/20	C07D239/42	C07D241/20	C07D285/10	C07D333/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 605 896 A (TESTA RODOLFO ET AL) 25 février 1997 (1997-02-25) colonne 128; exemple 166 --- -/-	1, 4, 7, 9-11

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/08/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Date de dépôt international No
PCT/FR/00668

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 // (C07D403/04, 241:00, 237:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SEDLAROVA, E. ET AL: "Studies of physicochemical properties of compounds from the group of 1-(4-phenyl-1-piperazinyl)-3-methoxy-2-pro- pyl 2- and 3-alkoxyphenylcarbamate esters" retrieved from STN Database accession no. 131:228467 CA XP002172832 abrégé; RNs 243975-55-5, 243975-56-6, 243975-57-7, 243975-58-8 exclus & CESKA A SLOVENSKA FARMACIE (1999), 48(4), 170-174 , 1999, ---- -/-</p>	1-18

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

FR 02/00668

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CERNUSKOVA, LUCIA ET AL: "3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-2-hydroxy-1-propyl esters of alkoxyphenylcarbamic acids and method for their preparation" retrieved from STN Database accession no. 126:277497 XP002172836 abrégé; RNs 165133-91-5, 165133-92-6, 189011-91-4 exclus & SK 278 216 B (FARMACEUTICKA FAKULTA UK, SLOVAKIA) 3 avril 1996 (1996-04-03) ---	1-18
Y	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SEGINKO, J. ET AL: "Ca-antagonistic activity of some 1,4-piperazine derivatives" retrieved from STN Database accession no. 123:74205 XP002172839 abrégé; RNs 165133-91-5, 165133-92-6, 165133-93-7 exclus & PHARMAZIE (1995), 50(5), 368-9 , ---	1-18
Y	DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CERNUSKOVA, LUCIA ET AL: "3-'4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl!-2-hydroxy-1-propyl esters of alkoxyphenylcarbamic acids and method for their preparation" retrieved from STN Database accession no. 126:277496 XP002172837 abrégé; RNs 189011-29-8, 189011-30-1, 189011-31-2 exclus & SK 278 217 B (FARMACEUTICKA FAKULTA UK, SLOVAKIA) 3 avril 1996 (1996-04-03) ---	1-18
Y	WO 95 31449 A (SANOFI SA ;MIDY SPA (IT); LANGLOIS MICHEL (FR); GUZZI UMBERTO (IT)) 23 novembre 1995 (1995-11-23) abrégé; exemples 6,7,33,34 ---	1-18
Y	WO 93 10742 A (NOVONORDISK AS) 10 juin 1993 (1993-06-10) exemples 17,18 ---	1-18
		-/-

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De - de Internationale No
PCT/FR/02/00668

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 93 20071 A (GLAXO GROUP LTD ; OXFORD ALEXANDER WILLIAM (GB)) 14 octobre 1993 (1993-10-14) page 9 ---	1-18
Y	EP 0 972 773 A (GLAXO GROUP LTD) 19 janvier 2000 (2000-01-19) page 6, ligne 34 ---	1-18
Y	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SOULIER, JEAN-LOUIS ET AL: "Arylcarbamate Derivatives of 1-Piperidineethanol as Potent Ligands for 5-HT4 Receptors" retrieved from STN Database accession no. 127:272 XP002172873 abrégé; RN 190181-41-0 & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1997), 40(11), 1755-1761 , ---	1-18
A	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DUBEY, MRIDULA ET AL: "Derivatives of N-aryl-N-aminopiperazines as potential cardiovascular agents" retrieved from STN Database accession no. 96:28278 XP002172847 abrégé; RN 80402-07-9, 80402-16-0 & POL. J. PHARMACOL. PHARM. (1981), 33(3), 349-57 , ---	1-18
A	WO 93 03725 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 4 mars 1993 (1993-03-04) abrégé; revendications ---	1-18
A	WO 95 25100 A (SANOFI SA) 21 septembre 1995 (1995-09-21) abrégé; revendications ----	1-18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Da - de Internationale No

/FR 02/00668

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5605896	A 25-02-1997	IT 1254469 B US 5474994 A AU 660067 B2 AU 3377393 A AU 3629693 A BG 61946 B1 BG 98990 A CA 2090156 A1 CZ 9402059 A3 EE 3177 B1 EG 20333 A WO 9317007 A1 EP 0558245 A1 FI 943876 A HR 930210 A1 HU 72448 A2 IL 104824 A JP 6009606 A LT 3038 B LV 10099 A ,B MX 9300977 A1 NO 943140 A NZ 245995 A PL 175556 B1 RO 112111 B RU 2128656 C1 SG 65570 A1 SI 9300094 A SK 100794 A3 TW 382628 B US 5403842 A ZA 9301278 A CN 1079738 A ,B	25-09-1995 12-12-1995 08-06-1995 26-08-1993 13-09-1993 30-10-1998 31-05-1995 26-08-1993 15-02-1995 15-04-1999 31-10-1998 02-09-1993 01-09-1993 23-08-1994 30-06-1995 29-04-1996 22-12-1999 18-01-1994 25-09-1994 10-05-1994 01-12-1993 25-08-1994 27-09-1994 29-01-1999 30-05-1997 10-04-1999 22-06-1999 30-09-1993 12-04-1995 21-02-2000 04-04-1995 18-11-1993 22-12-1993
SK 278216	B 10-05-1995	SK 81493 A3	10-05-1995
SK 278217	B 08-03-1995	SK 81593 A3	08-03-1995
WO 9531449	A 23-11-1995	EP 0683161 A1 AU 2618995 A WO 9531449 A1	22-11-1995 05-12-1995 23-11-1995
WO 9310742	A 10-06-1993	AU 672182 B2 AU 3081792 A CA 2117304 A1 WO 9310742 A2 EP 0679085 A1 IL 103845 A JP 7502268 T NO 941965 A NZ 245260 A FI 942468 A US 5378714 A	26-09-1996 28-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 02-11-1995 18-02-1997 09-03-1995 26-07-1994 27-06-1995 26-05-1994 03-01-1995
WO 9320071	A 14-10-1993	AT 188697 T AU 3949793 A CA 2133083 A1 CN 1081677 A	15-01-2000 08-11-1993 14-10-1993 09-02-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Date de Internationale No

PCT/FR/00668

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9320071	A	CZ 9402368 A3 DE 69327583 D1 DE 69327583 T2 DK 640081 T3 WO 9320071 A1 EP 0640081 A1 EP 0972773 A1 ES 2141763 T3 FI 944513 A GR 3032877 T3 HU 72321 A2 JP 3236298 B2 JP 7505868 T MX 9301837 A1 NO 943631 A NZ 251687 A PT 640081 T SK 116394 A3 US 5618827 A ZA 9302306 A	13-09-1995 17-02-2000 31-05-2000 19-06-2000 14-10-1993 01-03-1995 19-01-2000 01-04-2000 29-11-1994 31-07-2000 29-04-1996 10-12-2001 29-06-1995 28-02-1994 29-11-1994 21-12-1995 31-05-2000 12-04-1995 08-04-1997 30-09-1994
EP 0972773	A 19-01-2000	EP 0972773 A1 AT 188697 T AU 3949793 A CA 2133083 A1 CN 1081677 A CZ 9402368 A3 DE 69327583 D1 DE 69327583 T2 DK 640081 T3 WO 9320071 A1 EP 0640081 A1 ES 2141763 T3 FI 944513 A GR 3032877 T3 HU 72321 A2 JP 3236298 B2 JP 7505868 T MX 9301837 A1 NO 943631 A NZ 251687 A PT 640081 T SK 116394 A3 US 5618827 A ZA 9302306 A	19-01-2000 15-01-2000 08-11-1993 14-10-1993 09-02-1994 13-09-1995 17-02-2000 31-05-2000 19-06-2000 14-10-1993 01-03-1995 01-04-2000 29-11-1994 31-07-2000 29-04-1996 10-12-2001 29-06-1995 28-02-1994 29-11-1994 21-12-1995 31-05-2000 12-04-1995 08-04-1997 30-09-1994
WO 9303725	A 04-03-1993	AU 2435092 A AU 5194496 A CA 2116024 A1 EP 0600955 A1 WO 9303725 A1 JP 6510283 T MX 9204786 A1 NZ 243993 A PT 100785 A ZA 9206208 A AP 373 A AT 182591 T	16-03-1993 18-07-1996 04-03-1993 15-06-1994 04-03-1993 17-11-1994 01-04-1993 26-10-1994 29-04-1994 24-05-1993 07-12-1994 15-08-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document de recherche internationale No

PCT/FR 02/00668

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9303725	A	AU 668102 B2 AU 2541892 A AU 691430 B2 AU 6073596 A BR 9206599 A CA 2118812 A1 CN 1073173 A ,B CZ 9400560 A3 DE 69229674 D1 DE 69229674 T2 DK 604494 T3 EP 0604494 A1 ES 2135414 T3 FI 941178 A WO 9305038 A1 GR 3031462 T3 HU 70154 A2 IL 103138 A JP 6510537 T JP 3294611 B2 MX 9205204 A1 NO 940874 A NZ 244282 A PT 100855 A ,B RU 2124512 C1 SG 49153 A1 SK 30294 A3 US 5580885 A	26-04-1996 05-04-1993 14-05-1998 03-10-1996 08-11-1994 18-03-1993 16-06-1993 13-07-1994 02-09-1999 06-04-2000 29-11-1999 06-07-1994 01-11-1999 11-03-1994 18-03-1993 31-01-2000 28-09-1995 09-05-1999 24-11-1994 24-06-2002 31-01-1994 11-03-1994 28-08-1995 30-11-1993 10-01-1999 18-05-1998 07-12-1994 03-12-1996
WO 9525100	A 21-09-1995	FR 2717174 A1 AU 2075295 A WO 9525100 A1	15-09-1995 03-10-1995 21-09-1995

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 septembre 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/068399 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 295/08, 403/04.
401/04, A61K 31/445, 31/495, C07D 295/14, 295/12,
213/74, 213/79, 213/84, 237/20, 239/42, 241/20, 285/10,
. 333/42 // (C07D 403/04, 241:00, 237:00)

de Versailles, F-91400 Orsay (FR). **LANGLOIS, Michel** [FR/FR]; 70, rue du Lycée, F-92330 Sceaux (FR). **MAILLET, Magali** [FR/FR]; 5, Rue Watteau, F-92400 Courbevoie (FR). **LAUNAY, Michèle** [FR/FR]; 11, rue Diderot, F-92500 Rueil Malmaison (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00668

(74) Mandataires : **BECKER, Philippe** etc.; Becker et Associés, 35 rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
22 février 2002 (22.02.2002)

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (regional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(26) Langue de publication : français

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.ii)) pour US
seulement

(30) Données relatives à la priorité :
01/02431 23 février 2001 (23.02.2001) FR

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avec revendications modifiées

Date de publication des revendications modifiées:

20 février 2003

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ARYL CARBAMATE DERIVATIVES, PREPARATION AND USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'ARYLCARBAMATES, PREPARATION ET UTILISATIONS

WO 02/068399 A1

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds, the preparation and use, particularly therapeutic, thereof. More specifically, the invention relates to compounds derived from aryl carbamates, the preparation and use thereof, particularly in the field of human and animal health. According to the invention, the compounds are preferably 5-HT4 serotonergic receptor ligands and can therefore be used in the therapeutic or prophylactic treatment of any disorder involving a 5-HT4 receptor. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds, the preparation and use thereof and treatment methods using said compounds.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés, leur préparation et leurs utilisations, notamment thérapeutiques. Elle concerne plus particulièrement des composés dérivés d'arylcarbamates, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine de la santé humaine ou animale. Les composés selon l'invention sont préférentiellement des ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT4, et sont donc utilisables dans le traitement thérapeutique ou prophylactique de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT4. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, leur préparation et leurs utilisations, ainsi que des méthodes de traitement utilisant lesdits composés.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

O 02/068399 A1



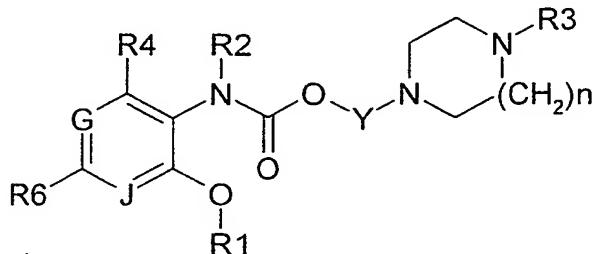
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçu par le Bureau International le 16 Septembre 2002 (16.09.02);
revendication 1 modifiée (1 page)]

1. Composé de formule générale (I) :



5 Formule (I)

dans laquelle :

- R₁ représente un groupement alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur,
- R₂ représente l'atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
- R₃ représente un groupement aryle ou un hétérocycle, choisi parmi phényl, naphthyl, thiényl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pirazinyl, ce groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogéno, alkoxy, cyano, hydroxy, nitro, alkyl, halogénoalkyl, alkylthio, -NHR₈, -NHCOR₈, -NHSO₂R₈, -NHCONR₈R₉
- Y représente une liaison ou une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- J représente un groupement C-R₇ ou l'atome d'azote,
- G représente un groupement C-R₅ ou l'atome d'azote,
- R₄, R₅, R₆ et R₇ pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyle, alkylsulfoxide, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyle, alkylamino ou dialkylamino,
- R₈ et R₉ représentent l'atome d'hydrogène, un groupement aryle ou un groupement alkyle inférieur,
- ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR₁ et R₇ et/ou les groupements R₆ et R₇ et/ou les groupements R₆ et R₅ et/ou les groupements R₅ et R₄ peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non choisi parmi le benzofurane, dihydrobenzofurane, benzodioxane, dihydrobenzopyrane, et benzodioxole,
- n est 1 ou 2,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)